

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

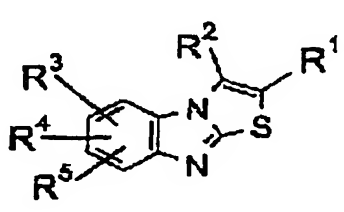
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

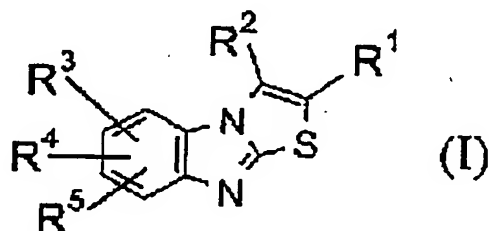


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類7 C07D 513/04, A61K 31/429, 31/5383, 31/454, 31/4439, 31/435, A61P 43/00, 25/28, 9/10	A1	(11) 国際公開番号 WO00/59913 (43) 国際公開日 2000年10月12日(12.10.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02199 (22) 国際出願日 2000年4月5日(05.04.00) (30) 優先権データ 特願平11/99062 1999年4月6日(06.04.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 林辺 敏(HAYASHIBE, Satoshi)[JP/JP] 板鼻弘恒(ITAHAHA, Hirosune)[JP/JP] 岡田正路(OKADA, Masamichi)[JP/JP] 小原厚行(KOHARA, Atsuyuki)[JP/JP] 前野恭一(MAENO, Kyoichi)[JP/JP] 八尋 清(YAHIRO, Kiyoshi)[JP/JP] 島田逸郎(SHIMADA, Itsuro)[JP/JP] 田邊一仁(TANABE, Kazuhito)[JP/JP] 根来賢二(NEGORO, Kenji)[JP/JP]	上久保隆(KAMIKUBO, Takashi)[JP/JP] 坂本修一(SAKAMOTO, Shuichi)[JP/JP] 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: NOVEL THIAZOLOBENZIMIDAZOLE DERIVATIVES (54)発明の名称 新規チアゾロベンゾイミダゾール誘導体 <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> (57) Abstract Novel thiazolo[3,2-a]benzimidazole derivatives represented by general formula (I), which act specifically on metabotropic glutamate receptors and are useful as drugs; and novel compounds useful as intermediates for the synthesis of the derivatives wherein, R1 is optionally substituted carbamoyl, carbonyl, oxy, amino, carbonylamino, or the like; R2 is hydrogen, lower alkyl, or the like; and R3, R4 and R5 are each independently hydrogen, lower alkyl, or the like.		

(57)要約

本発明は、下記一般式 (I) で示される新規なチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール誘導体に関する。本発明により提供される化合物は、メタボトロピックグルタメート受容体に特異的に作用し、医薬として用いられる。また、本発明は本発明化合物の合成に用いられる新規な合成中間体として有用な化合物を提供する。



(ここに、式中の記号は以下の意味を表す。R¹: 置換されていてよいカルバモイル、カルボニル、オキシ、アミノ又はカルボニルアミノ等。R²: 水素、低級アルキル等。R³、R⁴及びR⁵: 同一又は異なつて、水素、低級アルキル等。)

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	MA	モロッコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MC	モナコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ		共和国	TR	トルコ
CA	カナダ	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CC	中央アフリカ	HR	クロアチア	MN	モンゴル	TZ	タンザニア
CD	コンゴ	HU	ハンガリー	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IE	アイルランド	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IL	イスラエル	MZ	モザンビーク	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IN	インド	NE	ネジール	VN	ヴェトナム
CO	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書

新規チアゾロベンゾイミダゾール誘導体

技術分野

本発明は、新規なチアゾロベンゾイミダゾール誘導体又はその塩に関する。本発明化合物は医薬、殊にメタボトロピックグルタメート受容体作用薬として有用である。

更に、チアゾロベンゾイミダゾール誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物、又は本発明化合物の合成中間体に関する。

背景技術

グルタミン酸は、ほ乳類の中樞神経系において神経伝達物質として働いている (Mayer M. L. and Westbrook G. L., Prog. Neurobiol., 28(1987)197-276)。最近の研究により、グルタミン酸の高次脳神経機能における重要性が明らかにされてきている。グルタミン酸は神経終末より放出され、シナプス後膜あるいは神経終末に存在するグルタミン酸受容体を介して神経細胞活性あるいは神経伝達物質の放出を調節している。グルタミン酸受容体は、種々の薬理学的、生理学的研究から、現在大きく二つのカテゴリーに分類されている。その一つはイオンチャネル内蔵型受容体であり、もう一つは代謝調節型の受容体である (Hollmann M. and Heinemann S., Annu. Rev. Neurosci., 17(1994)31-108)。

分子生物学的研究により、メタボトロピックグルタメート受容体 (以下mGluRという) には、現在少なくともmGluR1乃至mGluR8の異なる8種類のサブタイプが存在することが報告されている。mGluRは、Gタンパク質を介してホスホリパーゼCと共役し、イノシトール3リン酸 (IP3) の産生、ならびに細胞内へのカルシウムイオンの動員を促進する受容体 (mGluR1及びmGluR5) と、Gタンパク質と共役しcAMP産生を抑制する受容体 (mGluR2, mGluR3, mGluR4, mGluR6, mGluR7及びmGluR8) とに分類される。これら受容体は、それぞれ異なる脳内分布を示し、例えばmGluR6は脳内には存在せず網膜上のみ存在するなどそれぞれの受容体が異なる生理的役割を担っているものと推察されている (Nakanishi S., Neuron 13(1995)1031-1037)。

これまでイオンチャネル内蔵型グルタミン酸受容体と比較してmGluRに選択的な化合物が報告されており (Hayashi Y. et al., Br. J. Pharmacol. 107(1992)539-543;

Hayashi Y. et al., J. Neurosci. 14(1995)3370-3377)、これらの化合物を用いた研究により、mGluRと種々の病態との関連が以下①乃至④に報告されている。

①mGluR作動薬である(1S, 3R)-1-アミノシクロペンタン-1, 3-ジカルボン酸(以下(1S, 3R)-ACPDという)の投与により、てんかんが誘発される(Tizzano J. P. et al., Neurosci. Lett., 162(1993)12-16; McDonald J. W. et al., J. Neurosci., 13(1993)4445-4455)。さらに、mGluR1の拮抗薬で、かつmGluR2の作動薬である(S)-4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェニルグリシン(以下(S)-CHPGという)の種々のてんかんモデルでの有効性が報告されている(Dalby, N. O. & Thomsen, C. J. Pharmacol. Exp. Ther., 276(1996)516-522)。

②脊髄後角神経細胞への痛覚刺激の伝達にmGluRの関与することが電気生理学の実験により証明されている(Young, M. R. et al., Neuropharmacology, 33 (1994)141-144; ibid, 34(1995)1033-1041)。さらに、ラットにおいて、(S)-CHPGに熱及び機械的痛覚刺激の回避反応を遅くさせる作用があることが報告されている(Young, M. R. et al., Br. J. Pharmacol., 114(1995)316P)。

③(1S, 3R)-ACPDや(RS)3, 5-ジヒドロキシフェニルグリシン(以下3, 5-DHPGという)をマウスやラット脳実質に微量投与、又は全身投与するとけいれんを伴って、神経細胞死を引き起こすことが報告されている(Lipartit, M. et al., Life Sci., 52(1993)PL85-90; McDonald, J. W. et al., J. Neurosci., 13(1993)4445-4455; Tizzano, J. P., et al., Neuropharmacology, 34(1995)1063-3067)。これは、mGluR1及びmGluR5が活性化された結果によると考えられている。

④ベンゾジアゼピンの慢性投与により、依存性が形成されることがよく知られている。ベンゾジアゼピンの7日間持続投与後の2日目と3日目に、(1S, 3R)-ACPDのmGluRを介したイノシトール・リン脂質の代謝回転が上昇することが報告され、ベンゾジアゼピンの退薬症候群の発現にmGluRが関与していることが示唆されている(Mortensen, M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 274(1995)155-163)。

即ち、以上の報告は、mGluR1に作用する化合物が、てんかん、痛み、神経細胞死の抑制、ベンゾジアゼピン退薬症候群に有用であると考えられる。

一方、チアゾロベンゾイミダゾール誘導体は、J. Org. Chem., 29(4)865-869(1964); Can. J. Chem., 45(23)2903-2912(1967)、Khim. Geterotsikl. Soedin., 7(3)393-396(1971); Indian J. Exp. Biol., 10(1)37-40(1972)、Khim. Geterotsikl. Soedin., (6)778-783(1974);

Synthesis.(3)189(1976); Tetrahedron Lett., (3)275-278(1977); Bull. Chem. Soc. Jpn., 61(4)1339-1344(1988); J. Prakt. Chem., 330(3)338-348(1988); Bull. Pol. Acad. Sci. Chem., 37(5-6)185-191(1989); Chem. Pap., 48(2)108-110(1994)、又は Tetrahedron 52(31)10485-10496(1996)等に開示されている。しかしながら、上記文献のうち Indian J. Exp.Biol., 10(1)37-40(1972), Bull. Pol. Acad. Sci. Chem., 37(5-6)185-191(1989)に記載のチアゾロベンゾイミダゾール誘導体は抗菌作用を有するとの記載が有る以外は、医薬としての用途は開示されておらず、これらのチアゾロベンゾイミダゾール誘導体は、メタボトロピックグルタメート受容体作用に関しては開示も示唆もされていない。

一方、従来、メタボトロピックグルタメート受容体作用薬を有する化合物としては、アミノ酸又はペプチド構造の化合物（特開平 7-267908 号参照）及びチエノ [2, 3-b] インドール構造の化合物（WO 95/25110 号参照）、シクロプロパクロメンカルボン酸誘導体（特開平 8-169884 号参照）、3-ビニルインドール誘導体（WO 97/05109 号参照）、ピリジノ [2, 3-b] インドール誘導体（WO 97/05137 号参照）、イミダゾベンゾチアゾール誘導体（WO 98/06724 号参照）が報告されているがチアゾロベンゾイミダゾール誘導体は知られていない。

メタボトロピックグルタメート受容体作用薬としては、上記の化合物等が知られているが、その作用はなお不十分であり、さらに優れたメタボトロピックグルタメート受容体作用を有する化合物が望まれている。

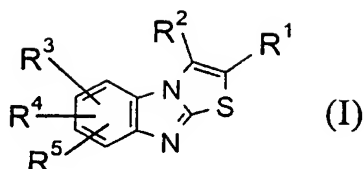
本発明の目的は優れたメタボトロピックグルタメート受容体作用を有し、新規な基本骨格であるチアゾロベンゾイミダゾール誘導体及びその塩を提供すること、更にはこれらを含む医薬を提供することである。

発明の開示

本発明者らは鋭意研究を行ったところ、チアゾロベンゾイミダゾール誘導体がメタボトロピックグルタメート受容体に強い活性を有し、医薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

即ち、本発明は下記一般式 (1) で示されるチアゾロベンゾイミダゾール誘導体又はその塩、及び該化合物を有効成分とする医薬組成物に関する。

下記一般式 (1) で示されるチアゾロベンゾイミダゾール誘導体又はその塩



(ここに、式中の記号は以下の意味を表す。

- R^1 : (1) $-A^1-CO-N(R^6)-R^7$ 、
 (2) $-A^1-CO-A^2-R^8$ 、
 (3) $-A^1-CO-A^3-N(R^6)-R^7$ 、
 (4) $-A^1-O-A^2-R^9$ 、
 (5) $-A^1-N(R^6)-R^7$ 、
 (6) $-A^1-N(R^6)-CO-R^7$ 、又は
 (7) $-N(R^{10})-CO-O-R^{11}$ 。

A^1 : 同一又は異なって、結合

又はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキレン基。

A^2 : 同一又は異なって、結合、低級アルキレン又は低級アルケニレン基。

R^6 及び R^7 : 同一又は異なって、水素、 $-N(R^{15})-R^{16}$ 、置換されていてもよい低級アルキル、置換基されていてもよいシクロアルキル、置換基されていてもよく、架橋を有していてもよいヘテロ環。

ただし、 R^6 及び R^7 は隣接する窒素原子と一体となって、置換基を有していてもよく、他にヘテロ原子を有していてもよいヘテロ環を形成していてもよい。

R^{15} 及び R^{16} : 同一又は異なって水素、 $-CO-$ 低級アルキル、 $-CO-$ ハロ低級アルキル、 $-COOR^{14}$ 。

R^8 : 置換基されいてもよく、架橋を有していてもよいシクロアルキル、又は、置換されていてもよく、環中に1又は2の二重結合を有していてもよいシクロアルキルにより置換された低級アルキル若しくは低級アルケニル

A^3 : ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキレン基。

R^9 : 置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール

R^{10} : 水素、又は低級アルキル基。

R^{11} : 低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル

R^2 : 水素、低級アルキル、ハロ-低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルキル- O -低級アルキル、アミノ-低級アルキル、又は(モノ若しくはジ-低級アルキル-アミノ)-低級アルキル基。

R^3 、 R^4 及び R^5 : 同一又は異なって、水素、ハロ、低級アルキル、ハロ-低級アルキル、 N_3 -低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキル- O -、シアノ、 $-COOR^{14}$ 、アシル、ホルミル低級アルキル、アシル- O -、アシル- O -低級アルキル、ニトロ、 $-A^4-N(R^{12})-(R^{13})$ 、 $-SO_3H$ 、又は $-A^5-O-A^4-N(R^{12})-(R^{13})$ 基。

R^{12} 及び R^{13} : 同一又は異なって、水素、 $-CO$ -低級アルキル- $N(R^{15})-R^{16}$ 、 $-CO$ -ハロ-低級アルキル基又は、置換されていてもよい低級アルキル基、または置換されていてもよいヘテロ環基。

ただし、 R^{12} 及び R^{13} は隣接する窒素原子と一体となって、置換基を有していてもよく、他にヘテロ原子を有していてもよいヘテロ環を形成していてもよい。

また、 R^{12} 及び R^{13} が同時に水素のときは、 A^4 は結合以外を示す。

R^{14} : 水素又は低級アルキル基。

A^4 : 結合、又はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキレン基

A^5 : 結合、又は低級アルキレン基)

好ましくは上記一般式(I)において R^1 が $-A^1-CO-N(R^6)-R^7$ である化合物又はその塩。

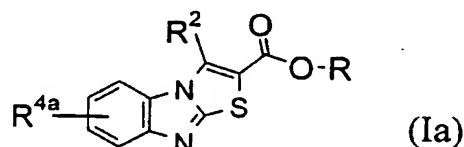
更に好ましくは、6-[[(2-メトキシエチル) アミノ] メチル] -N-メチル-N-ネオペンチルチアゾロ[3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、N-シクロヘキシル-6-[[(2-メトキシエチル) アミノ] メチル] -N-メチルチアゾロ[3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、6-[[(3-メトキシプロピル) アミノ] メチル] -N-メチル-N-ネオペンチルチアゾロ[3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、N-シクロヘキシル-N-メチル-6-モルホリノメチルチアゾロ[3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド

ド、メチル N-〔〔2-〔シクロヘキシル（メチル）カルバモイル〕チアゾロ〔3, 2-a〕ベンゾイミダゾール-6-イル〕メチル〕-N-メチルグリシネート、6-〔〔N-（2-メトキシエチル）-N-メチルアミノ〕メチル〕-N-メチル-N-ネオペンチルチアゾロ〔3, 2-a〕ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、N-シクロヘキシル-6-〔〔N-（2-メトキシエチル）-N-メチルアミノ〕メチル〕-N-メチルチアゾロ〔3, 2-a〕ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、N-（〔2-〔シクロヘキシル（メチル）カルバモイル〕チアゾロ〔3, 2-a〕ベンゾイミダゾール-6-イル〕メチル〕-N-メチルグリシンから選択される化合物又はその塩。

また、本発明の別の目的として、上記のチアゾロベンゾイミダゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物、好ましくはメタボトロピックグルタメート受容体拮抗剤、更に好ましくは、脳梗塞の予防又は治療剤、最も好ましくは、脳梗塞急性期の治療剤に関する。

本発明の更に別の目的として、上記チアゾロベンゾイミダゾール誘導体又はその塩を合成する中間体として有用な以下の化合物を提供する。

下記一般式（Ia）の化合物又はその塩。



（式中の記号は、以下の意味を示す。

R：水素、又は低級アルキル。

R²：水素、又は低級アルキル。

R^{4a}：カルボキシル、ヒドロキシメチル、ホルミル、置換されたシリルオキシメチル。）

一般式（I）で示される化合物についてさらに説明すると、次の通りである。 本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル」とは、C₁₋₆アルキルであり、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル、neo-ペンチルなどのC₁₋₅アルキル、さら

に好ましくはC₁₋₃アルキルである。

「低級アルキル」は、置換されていてもよく、置換基としては、OH、低級アルキル-OO-、アミノ、モノ若しくはジ低級アルキル-アミノ、カルボキシル、低級アルキル-OO-C(=O)-等が挙げられる。

「低級アルキレン」とは、上記低級アルキルの任意の位置に更に結合手を有する基である。好ましくはC₁₋₃アルキレンである。

「低級アルケニレン」とは、上記低級アルキレンの任意の位置に1以上の二重結合を有する基であり、好ましくはC₂₋₄アルケニレンである。

「アシル」とは、ホルミル、又は低級アルキル-C(=O)-で示される基である。好ましくは、ホルミル、C₁₋₄のアシルである。

「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子を意味する。

「アリール」とは、芳香族炭化水素環基を意味し、好ましくはC₆₋₁₀のアリール、更に好ましくはフェニル、ナフチル、最も好ましくはフェニルである。

「シクロアルキル」とは、炭素数3-8のシクロアルキルを意味し、架橋を有するものも含まれる。好ましくは炭素数5又は6のシクロアルキルである。これらのシクロアルキルは低級アルキルで置換されていてもよい。

「隣接する窒素原子と一体となって、他にヘテロ原子を有していてもよいヘテロ環」とは、R⁶及びR⁷が一体となりR⁶及びR⁷が結合している窒素原子の他に環原子として酸素、硫黄及び窒素原子からなるヘテロ原子を1-2個有してもよく、環中に1-2個の二重結合を有していてもよい5又は6員単環の飽和ヘテロ環、或いはこれらの飽和ヘテロ環がシクロアルキルと縮合した縮合飽和ヘテロ環、ベンゼン環と縮合した飽和ヘテロ環（例えば、テトラヒドロキノリン、インドリン等）又はスピロ環を意味する。

「ヘテロ環」とは、飽和ヘテロ環又はヘテロアリール環を意味する。

架橋を有してもよいヘテロ環とは、アルキレンやヘテロ原子橋を有するヘテロ環であり、キヌクリジン等が挙げられる。

「飽和ヘテロ環」とは、環原子として酸素、硫黄及び窒素原子からなるヘテロ原子を1-2個有する5または6員単環の飽和ヘテロ環、好ましくはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン環等である。

「ヘテロアリール」とは、R⁵及びR⁶が結合している窒素原子の他に、環原子として酸

素、硫黄及び窒素原子からなるヘテロ原子を1～2個有する5または6員単環又は縮合のヘテロアリール基を意味し、好ましくは、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン等が挙げられる。更に好ましくは、他の環原子として窒素原子を1個有する5員単環ヘテロアリールである。

「スピロ環」とは、ヘテロ環又はシクロアルキルから構成されるスピロ環を意味し、好ましくは飽和ヘテロ環とシクロアルキルから構成される2環系スピロ環である。

置換されていてもよい、あるいは置換基を有していてもよい基の置換基とは、以下の通りである。

置換基は、置換される基の当該分野で慣用される通常の置換基を意味するが、OHで置換されていてもよい低級アルキル、ハロ低級アルキル、OH、低級アルキル-O-CO-O-、低級アルキル-O-、-O-低級アルキル-O-、-O-アラルキル、低級アルキルチオ、-SO₂-低級アルキル、ハロ、シアノ、NO₂、NH₂、モノ又はジ低級アルキル-アミノ、置換可のアラルキル、置換可のシクロアルキル、置換可のアリール、-O-置換可のアリール、-S-置換可のアリール、-SO₂-置換可のアリール、-NH-SO₂-置換可のアリール、置換可のヘテロ環、-O-ヘテロ環、-S-ヘテロ環、-SO₂-ヘテロ環、-NH-SO₂-ヘテロ環、オキソ、アシル、アシル-O-、COOH、低級アルキル-O-低級アルキル等が挙げられる。

好ましくはハロ、低級アルキル、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキル-O-、オキソ、アシル、アシル-O-、COOH、低級アルキル-O-CO-O-、低級アルキル-O-低級アルキル、NO₂、シアノ、NH₂、モノ若しくはジ低級アルキル-アミノ、置換可のヘテロ環からなる群より選択される。置換基の数は置換可能であれば特に限定されるものではないが、1～4個が好ましい。

「モノ若しくはジ低級アルキル-アミノ」とは、上記低級アルキルの1又は2で置換されたアミノ基を意味する。

「置換されたシリルオキシメチル」とは、低級アルキル又はアリールで置換された

本発明化合物は基の種類によっては、光学異性体（光学活性体、ジアステレオマー等）が存在する。また、本発明化合物はアミド結合を有する化合物もあり、アミド結合に基づく互変異性体も存在する。本発明には、これらの異性体の分離されたもの、あるいは混合物を包含する。

本発明化合物は酸又は塩基と塩を形成する。酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

塩基との塩としてはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、メグルミン、エタノールアミン等の有機塩基又はリジン、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、本発明化合物は水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

更に本発明化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。本発明化合物の薬理学的に許容されるプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161 (1985)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163頁から198頁に記載されている基が挙げられる。具体的には、加水分解、加溶媒分解により又は生理学的条件の下で本発明の1級アミン、又は2級アミン、OH、COOH等に変換できる基であり、例としてはOH基のプロドラッグとしては、例えば—OCO—置換されてもよい低級アルキレン—COOR（RはH又は低級アルキルを示す、以下同様）、—OCO—置換されてもよい低級アルケニレン—COOR、—OCO—置換されてもよいアリール、—OCO—低級アルキレン—O—低級アルキレン—COOR、—OCO—COR、—OCO—置換されてもよい低級アルキル、—OSO₂—置換されてもよい低級アルキレン—COOR、—O—フタリジル、5—メチル—1, 3—ジオキソレン—2—オン—4—イル—メチルオキシ等が挙げられる。

また、本発明化合物は臨床上的の使用においてより好ましい性質を有し、更に本発明化合物の中には、水溶性が優れた化合物も含まれる。

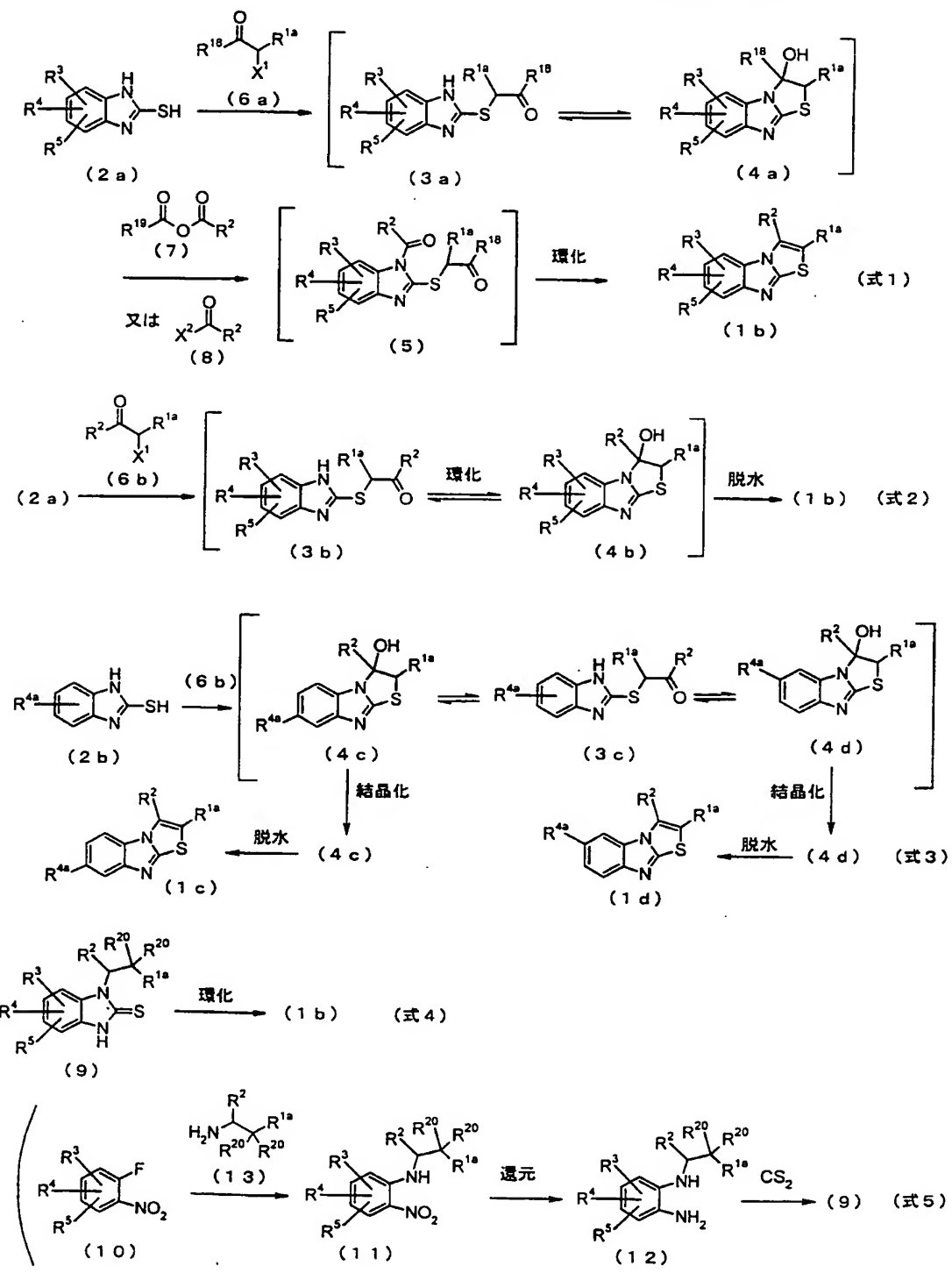
製造法

本発明化合物(I)又はその合成中間体は、以下の製法により製造できる。

(下記文章中、DMFはジメチルホルムアミド、DMSOはジメチルスルホキシド、THFはテトラヒドロフラン、TFAはトリフルオロ酢酸、DCEは1, 2—ジクロロエタン、Tolはトルエン、EtOAcは酢酸エチルエステル、Pyはピリジン、TEA

はトリエチルアミンの略称である。)

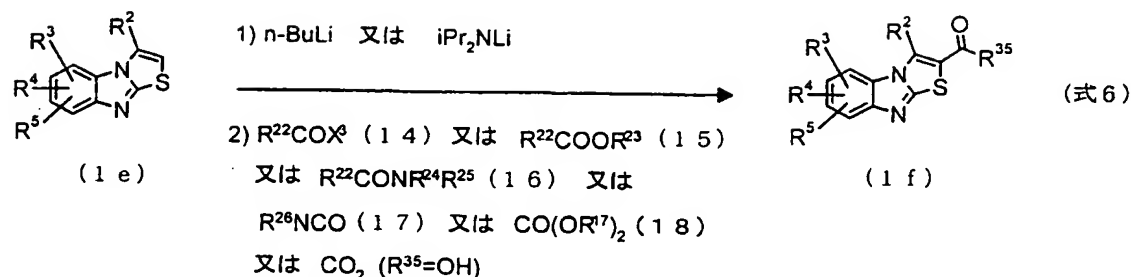
(第一製法：チアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール環の製造)



(式中、 R^{18} は低級アルキル基を、 R^{19} は低級アルキル基または低級アルキル- O -基を、 R^{1a} は R^1 あるいは $COOR^{17}$ あるいは水素を、 R^{20} は $-O-R^{21}$ 、または2つ一体となってオキソ基を、 R^{21} は低級アルキル基を、 X^1 、 X^2 はハロ基を示す。 $R^1 \sim R^5$ 、 R^{4a} 、 R^{17} は前記の通りである。)

式1、式2、式3、式4はチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール環の製造法である。式1中、(2a)から(3a、4a)の工程は(2a)と(6a)とをEtOH、MeOH等のアルコール系溶媒、あるいはTHF、DMF、アセトン、アセトニトリル等の不活性溶媒中、NaOH、KOH、NaH、 K_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 等の塩基存在下、または中性条件下、室温から加温条件にて反応させる。また、(3a、4a)から(1b)の行程は、(3a、4a)と酸ハライド(8)あるいは酸無水物もしくは混合酸無水物(7)とをPy、TEA、NaOAc等の塩基存在下、氷冷から加温条件にて反応させることにより(5)とし、さらにこれをPy等の塩基存在下、DMF、アセトニトリル等の不活性溶媒中で加温条件下にて反応させる。また、式2は(2a)と(6b)とを式1の場合と同様に反応させ(3b、4b)とした後、濃硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸等の酸中、あるいはTol、 CCl_4 等の溶媒中、濃硫酸等の上記酸触媒または $BF_3 \cdot Et_2O$ 等のルイス酸触媒を用いて氷冷下から加温条件下にて反応させる。なお、式1、式2に示す製造法は置換基(R^3 、 R^4 、 R^5)によっては生成した(1b)に位置異性体が存在する場合があるが、例えば式3、4に示す方法を用いることにより、それぞれの位置異性体を選択的に製造することも可能である。すなわち、式3に示すように、(2a)と(6b)とを式2の場合と同様に反応させて平衡混合物(3c、4c、4d)とした後、これを適当な析出条件下にて結晶化させることにより(4c)または(4d)をそれぞれ単独の結晶として得ることができる。さらに(4c)または(4d)を適当な条件、例えば濃硫酸中、室温下から加温条件下にて反応させることにより(1c)または(1d)をそれぞれ位置選択的に製造することが可能である。また、式4に示すように、例えば式5に示す方法により製造した(9)を濃硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸等の酸中、あるいはTol、 CCl_4 等の溶媒中、濃硫酸等の上記酸触媒または $BF_3 \cdot Et_2O$ 等のルイス酸触媒を用いて氷冷下から加温条件下にて反応させることによっても位置選択的に(1b)を製造できる。

(第2製法：チアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール環のアシル化)

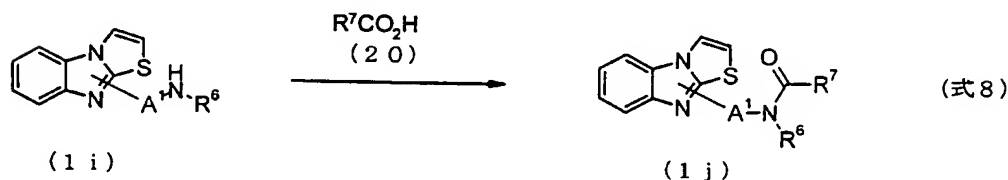
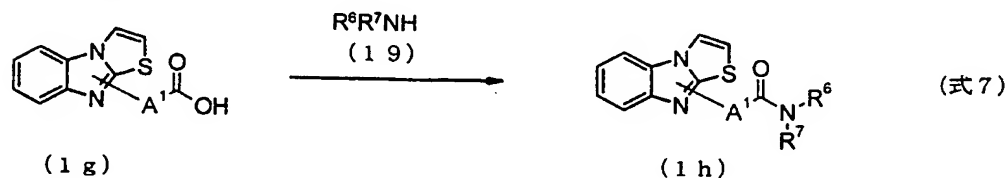


(式中、 R^{35} は R^{22} 、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{NH}-\text{R}^{26}$ またはヒドロキシ基を、 R^{22} は $-\text{A}^2$ 、 $-\text{R}^8$ を、 R^{23} は低級アルキル基またはLi、Na等のアルカリ金属原子を、また R^{24} 、 R^{25} は同一または異なって低級アルキル基、または一方が低級アルキル $-\text{O}-$ 基を、また R^{26} は R^6 または R^7 の何れかを、 X^3 はハロ基を示す。 $\text{R}^2 \sim \text{R}^8$ 、 R^{17} 、 A^2 は前記の通りである。)

式6は(1e)をTHF、 Et_2O 等の不活性溶媒中で低温下、望ましくは -78°C にて BuLi 、 $i\text{Pr}_2\text{NLi}$ 等の有機金属試薬を用いてメタル化し、これに対応する酸ハライド(14)、エステル(15)、アミド(16)、イソシアン酸エステル(17)、炭酸エステル(18)または二酸化炭素と同温から室温にて反応する。

第3製法以降の製法については、対象となる置換基以外の置換基の有無や位置、種類は、これらの製法に影響しない場合にのみ適用されるものであり、従って他の置換基は、省略し、対象となる置換基部分のみ記載する。

(第3製法：アミド化)

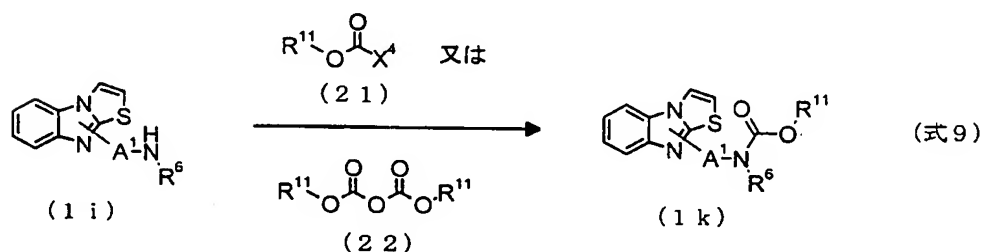


(式中、 R^6 、 R^7 、 A^1 前記の通りである。)

式7、式8は常法のアミド化である。反応はカルボン酸を SOCl_2 、または $(\text{COCl})_2$ 等のハロゲン化剤により酸塩化物とした後、対応する一級または二級アミンとTEA、Py

等の有機塩基、あるいは NaHCO_3 、 K_2CO_3 等の無機塩基の存在下に、 DCE 、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、1,4-ジオキサン等の不活性溶媒中、またはそれらと水との二層系溶媒中、あるいは Py 等の塩基自身を溶媒として氷冷下から室温下、また必要であれば加温条件下にて行う。また、この他にも、カルボン酸を混合酸無水物とした後、アミンと反応させる方法や、 Py 溶媒中で縮合剤として POCl_3 を用いる方法、またはジフェニルホスホリルアジド（以下 DPPA）、1, 1'-カルボニルビス-1 H-イミダゾール（以下 CDI）等の適当な縮合剤存在下に直接アミド化を行う方法等の常法を用いることができる。

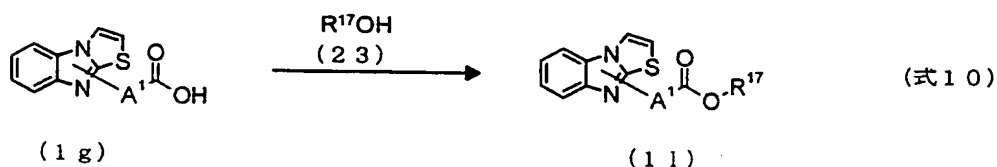
（第4製法：アルコキシカルボニル化）



（式中 X^4 はハロを示す。 R^6 、 R^{11} 、 A^1 は前記の通りである。）

式9はカルバミン酸エステルの合成法であり、 DCE 、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、 THF 、 DMF 等の不活性溶媒中、 TEA 、4-(N , N -ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)、 Py 等の塩基存在下、あるいは中性条件下にてアミン(1 i)と(2 1)または(2 2)とを氷冷下から加温下にて反応させる。

（第5製法：エステル化）

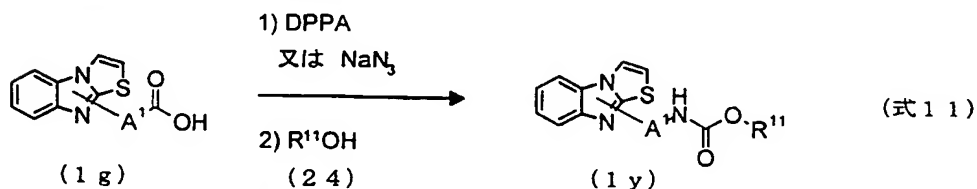


（式中、 R^{17} 、 A^1 は前記の通りである。）

式10は通常のエステル化反応である。反応は濃硫酸、濃塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸触媒存在下に Tol 、 THF 等の不活性溶媒中、対応するアルコール(2 3)と、または(2 3)自身を溶媒として用い室温下から加温条件下にて、必要に応じてモレキュラーシーブス、Dean-Stark 脱水装置等で脱水しながら行うか、またはカルボン酸(1

g) を NaH、 K_2CO_3 等の塩基存在下に DMF、THF 等の不活性溶媒中、対応するハロゲン化アルキルと氷冷下から加温条件下にて反応させる。または、(1 g) のアルコール (2 3) 溶液中に氷冷下、 $SOCl_2$ を滴下し、必要に応じて更に加温条件下反応させる、あるいは (1 g) を酸塩化物、または活性エステルへと変換した後、(2 3) と反応させることもできる。

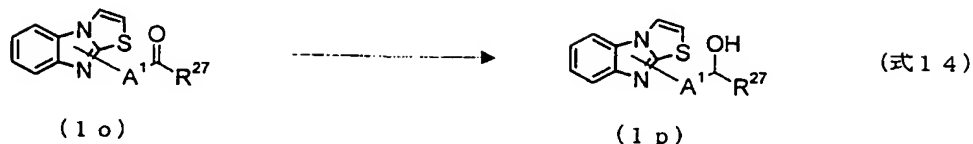
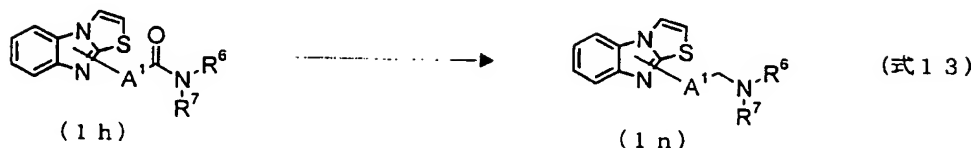
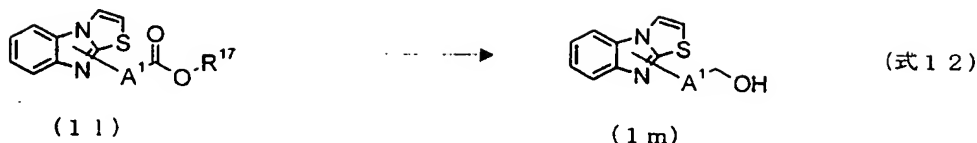
(第 6 製法 : Curtius 転移)



(式中、 R'' 、 A' は前記の通りである。)

式 1 1 は Curtius 転位である。反応は通常の酸アジドの製造条件、具体的にはカルボン酸 (1 g) を DMF 等の不活性溶媒中、氷冷下から室温において DPPA 等のアジド化剤と反応させる方法や、カルボン酸を酸ハロゲン化物、あるいは活性エステル、酸無水物へと変換した後、 NaN_3 等のアジド化剤と反応させる方法で酸アジドとし、これを対応するアルコール (2 4) の存在下に DMF、Tol、THF 等の不活性溶媒中、あるいは反応させるアルコール (2 4) 自身を溶媒として用いて加温条件下にて行う。

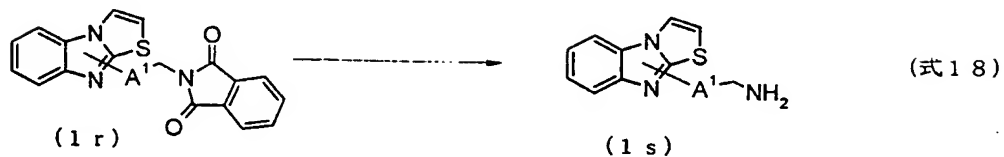
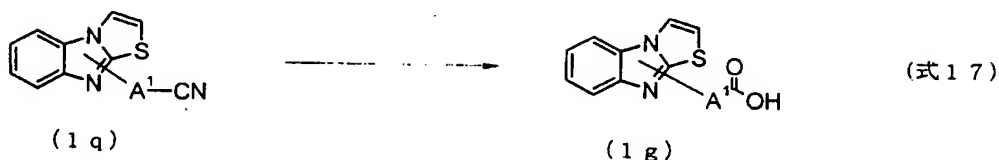
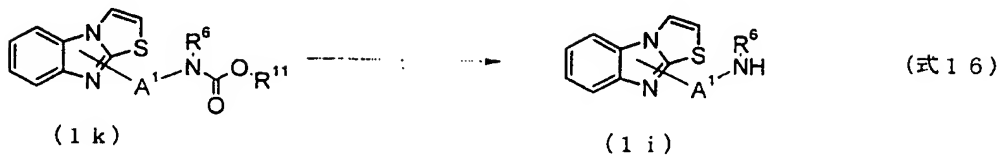
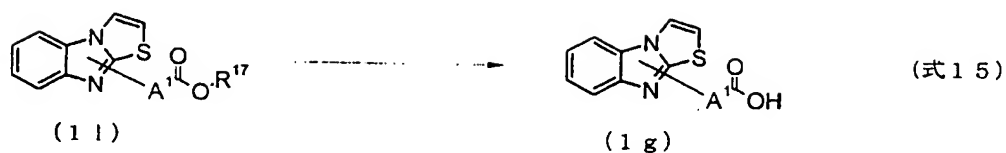
(第 7 製法 : 金属水素化物による還元)



(式中、 R^{27} は水素または置換基を有しても良い低級アルキル基を示し、 R^6 、 R^7 、 R^{17} 、 A^1 は前記の通りである。)

式12～式14は金属水素化物による還元反応である。式12において R^{17} が水素である場合は、カルボン酸(11)をTHF、 Et_2O 等の不活性溶媒中、 BH_3 あるいはその錯体を用い、冷却下から加温条件下にて反応させるか、あるいは(11)を $SOCl_2$ 、 $(COCl)_2$ 等のハロゲン化剤で酸ハロゲン化物に、あるいはCDI等の縮合剤で活性エステルとした後、上記不活性溶媒またはそれらと水の混合溶媒中、 $NaBH_4$ 、 $LiBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 、 $(iBu)_2AlH$ 等の還元剤を用いて冷却下から必要に応じて加温条件下にて反応させる。また式12において R^{17} が低級アルキル基の場合はエステル(11)をTHF、 Et_2O 等の不活性溶媒中あるいはそれらと $EtOH$ 、 $MeOH$ 等の混合溶媒中、上記還元剤を用いて $-78^\circ C$ から室温下、また必要に応じては加温条件下にて反応させる。式13はアミド(1h)を上記不活性溶媒中、 $LiAlH_4$ 、 $(iBu)_2AlH$ 、 BH_3 、あるいは $BH_3 \cdot Me_2S$ 等の錯体等の還元剤を用い、氷冷下から加温条件下にて行う。また式14はケトンあるいはアルデヒド(1o)を上記不活性溶媒またはアルコール、さらには水中、 $LiBH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 、 $(iBu)_2AlH$ 等の還元剤を用いて $-78^\circ C$ から室温条件下にて行う。

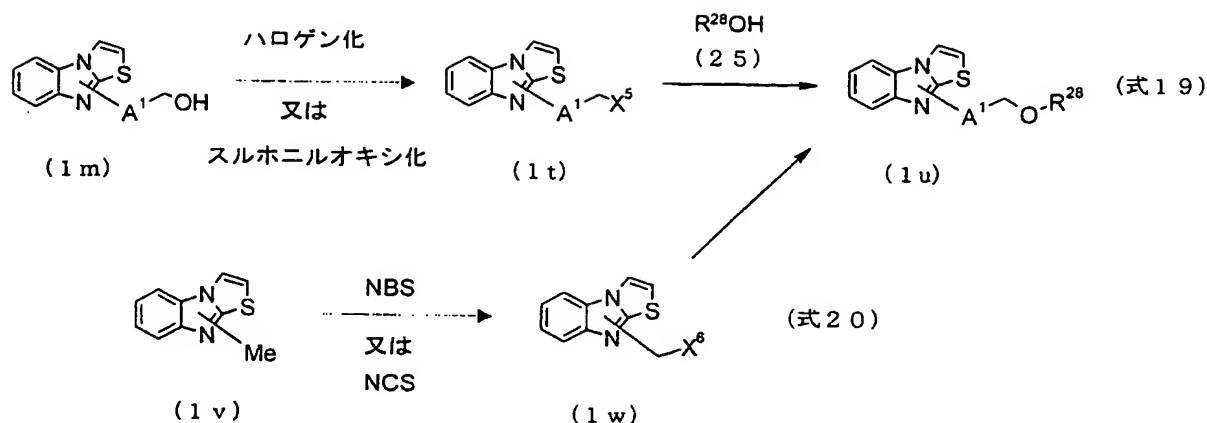
(第8製法：加水分解)



(式中、 R^6 、 R^{11} 、 R^{17} および A' は前記の通りである。)

式 15 ~ 18 はアルカリまたは酸加水分解である。すなわちアルカリ加水分解の場合は NaOH、KOH、 K_2CO_3 等、あるいは式 18 の場合はヒドラジン、メチルアミン等を用いて、また酸加水分解の場合は硫酸、塩酸、硝酸、TFA 等を用いて MeOH、EtOH、THF、1,4-ジオキサン、EtOAc、水等の溶媒、またはそれらの混合溶媒中、室温から加温条件下にて行う。

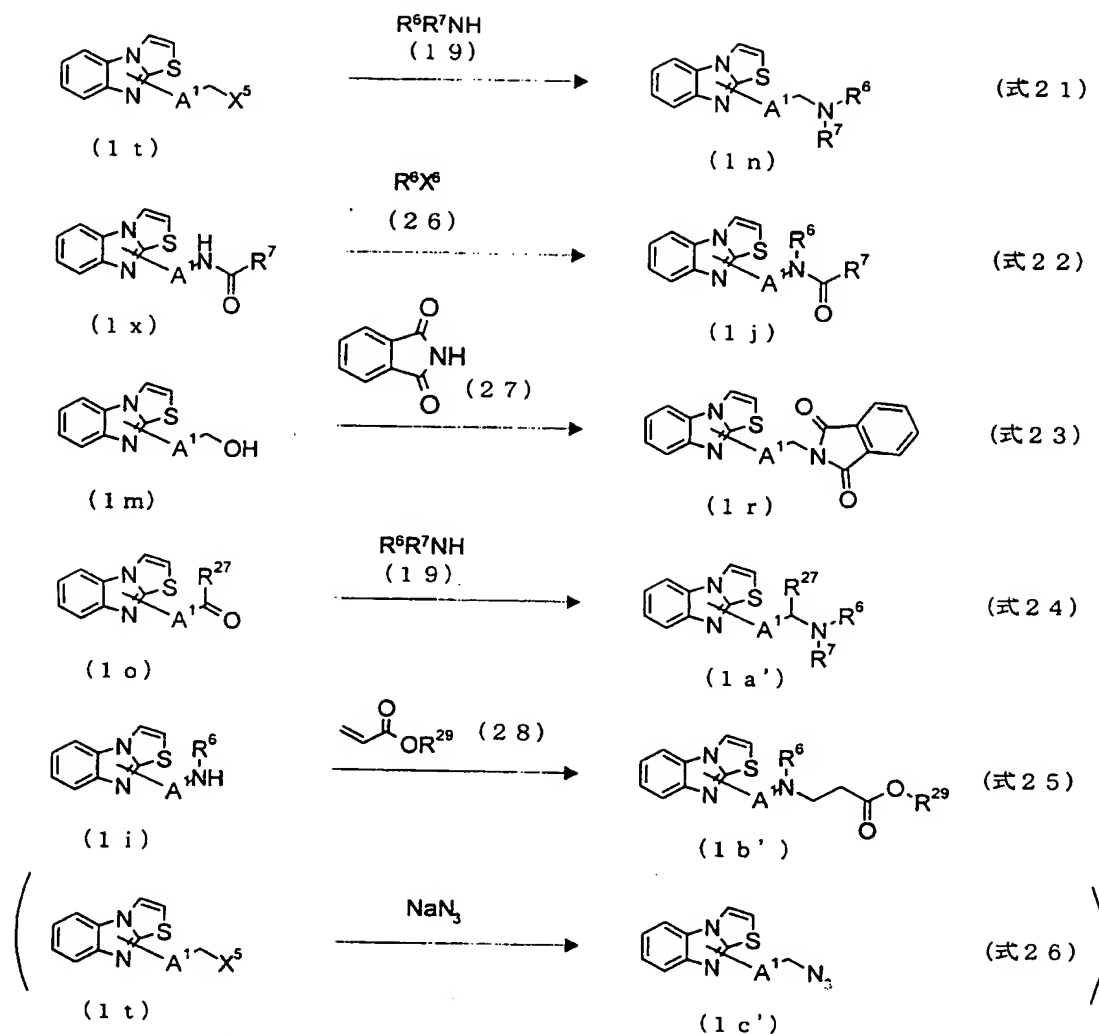
(第 9 製法：O-アルキル化)



(式中、 R^{28} は $-\text{A}^2-\text{R}^9$ を、 X^5 はハロまたはスルホニルオキシ基を、 X^6 はハロを示し、 R^9 、 A^2 、 A^1 は前記の通りである。ただし、式19、20中では A^1 はヒドロキシ基を有さない。)

式19はアルコールのハロゲン化、またはスルホニルオキシ化と、続くO-アルキル化反応である。式19中、 X^5 がハロの場合、(1m)から(1t)の工程は(1m)をTHF、1,4-ジオキサン、 CH_2Cl_2 、 CCl_4 等の不活性溶媒中、 SOCl_2 、 $(\text{COCl})_2$ 等のハロゲン化剤を用いて、あるいはハロゲン化剤自身を溶媒として氷冷下から加温条件下にて反応させる。また、 X^5 がスルホニルオキシである場合は、上記不活性溶媒中、TEA、Py等の塩基存在下、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等のスルホニル化剤を用い、氷冷下から室温条件下にて反応させる。また、(1t)において A^1 が結合で X^5 がハロである場合は式20に示すように、(1v)を CCl_4 、 CHCl_3 等の不活性溶媒中、触媒量の2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)、過酸化ジベンゾイル等のラジカル開始剤の存在下に、N-ブロモスクシンイミド(NBS)、N-クロロスクシンイミド(NCS)等のハロゲン化剤を用いて加温条件下にて反応させることにより(1w)とすることもできる。さらに続く(1t)または(1w)から(1u)の工程はアルコール(25)とDMF、DMSO、THF、アセトン、アセトニトリル等の不活性溶媒中、塩基としてNaH、KOH、NaOH、 K_2CO_3 等を用い氷冷下から加温条件下にて反応させる。

(第10製法：N-アルキル化)

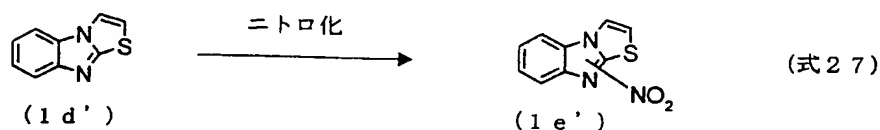


(式中、 R^{29} は低級アルキル基、 X^6 はハロあるいはスルホニルオキシ基を示し、 R^6 、 R^7 、 R^{27} 、 X^5 、 A^1 は前記の通りである。)

式 2 1 はアミンの N-アルキル化反応であり、化合物 (1 t) とアミン (1 9) とを K_2CO_3 、 NaHCO_3 、等、あるいは TEA 等の塩基存在下、または反応するアミン (1 9) の過剰量を用いて DMF、アセトニトリル、アセトン、 CH_2Cl_2 等の不活性溶媒中、氷冷から加温条件下にて反応させる。式 2 2 はアミドの N-アルキル化反応であり、化合物 (1 x) とハロゲン化アルキルまたはスルホン酸アルキルエステル (2 6) 等のアルキル化剤とを、 NaH 、 K_2CO_3 等の塩基存在下、氷冷下から加温条件にて反応させる。式 2 3 は Mitsunobu 反応であり、アルコール (1 m) とイミド (2 7) とを THF 等の不活性溶媒中、アゾジカルボン酸エステル、 Ph_3P 存在下、氷冷下から加温条件下にて反応さ

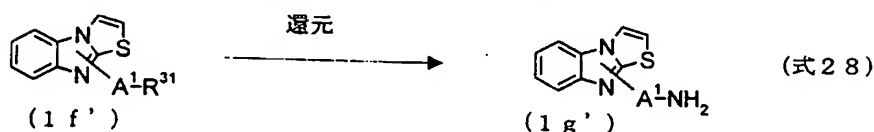
せる。式 2 4 は還元的アミノ化反応であり、アルデヒドまたはケトン (1 o) とアミン (1 9) とを DCE、 CH_2Cl_2 、THF、MeOH、EtOH 等の溶媒中、酢酸、塩酸等の酸触媒、あるいは $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ 等のルイス酸触媒存在下に、 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ 、 $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$ 、 NaBH_4 等の還元剤を用いて氷冷下から加温下にて反応させる。また、上記還元剤の代わりに通常の接触還元条件、具体的には水素雰囲気下、Pd 等の金属触媒を用いて行うこともできる。式 2 6 は Michael 付加反応であり、アミン (1 i) と α 、 β -共役カルボニル (2 8) とを EtOH、MeOH 等の溶媒中、NaOEt 等の塩基存在下、あるいは酢酸等の酸性条件下又は中性条件下、室温から加温条件にて反応させる。また、アジド体 (1 c') は (1 t) と NaN_3 等のアジ化剤と反応させることにより製造できる。

(第 1 1 製法：ニトロ化)



式 2 7 はニトロ化反応である。反応は、硝酸-硫酸、または硝酸-酢酸、硝酸-無水酢酸と氷冷下から室温下、また必要に応じて加温条件下で行う。また Tol、アセトニトリル、THF、スルホラン等の不活性溶媒中、ニトロ化剤として $\text{NO}_2\cdot\text{BF}_4$ 等のニトロ化剤を用いて、氷冷下から室温下、また必要に応じて加温条件下にて行う。

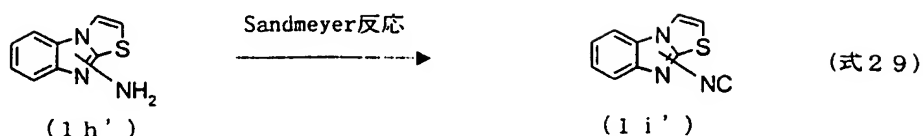
(第 1 2 製法：ニトロ基またはアジドの還元)



(式中、 R^{31} はニトロ基またはアジド基を示し、 A^1 は前記の通りである。)

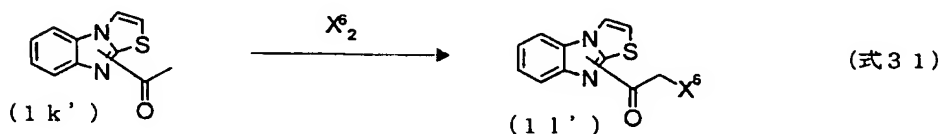
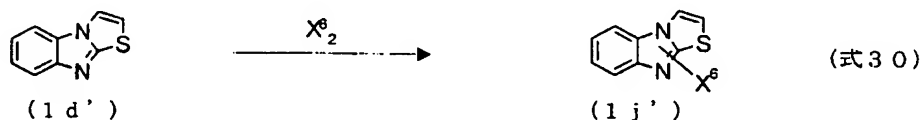
式 2 8 はニトロ基またはアジド基の還元反応である。反応は水素雰囲気下、あるいはギ酸アンモニウム等の水素供与剤の存在下に Pd、Pt 等の金属触媒を用いて接触還元するか、また、 R^{31} がニトロ基の場合は酢酸、塩酸等の酸存在下で Fe、 SnCl_2 等を用いるか、あるいは水と MeOH、THF 等の混合溶媒中、室温下から加温条件下にてヒドロサルファイトナトリウム等の還元剤を用いて行う。

(第13製法：Sandmeyer 反応)



式29はSandmeyer 反応であり、アニリン体(1h')を塩酸、硫酸等の水溶液中、氷冷下から室温にて NaNO_2 等の亜硝酸塩と反応させてジアゾニウム塩とし、さらにこれを中和した後、Tol等の有機溶媒と水との混合溶媒中、KCN、NaCN、またはこれらとCuCNの混合物とを氷冷下から室温下、また必要に応じ加温条件下にて反応させる。

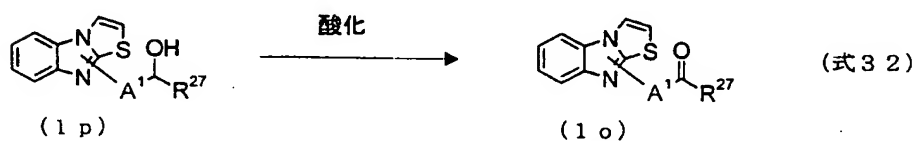
(第14製法：芳香環またはアセチル基のプロモ化)



(式中、 X^6 はBrまたはClを示す。)

式30、式31はハロゲン化反応である。反応は臭素、またはそのアンモニウム錯体、あるいは塩素をハロゲン化剤として用い、 CCl_4 、THF、またはMeOH等の溶媒中、必要に応じて濃塩酸を添加し、氷冷下から加温条件下にて臭素と反応することにより行う。

(第15製法：アルコールの酸化)

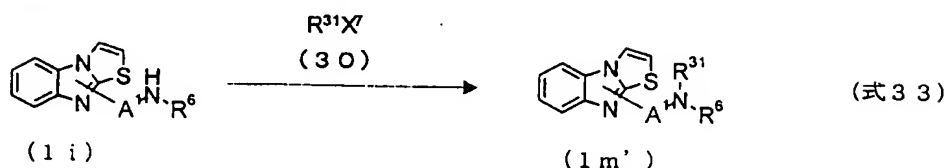


(式中、 R^{27} 、 A^1 は前記の通りである。)

式32はアルコールの酸化反応である。反応は CH_2Cl_2 等の不活性溶媒中、DMSO、 $(\text{COCl})_2$ 、TEA を用いて -78°C から室温条件下にて行うか、または DMSO 溶媒中、 $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ を用いて氷冷下から室温条件下に行う。さらに上記以外にも通常の酸化反応、具体的に

はクロム酸、過マンガン酸等による酸化によっても製造できる。

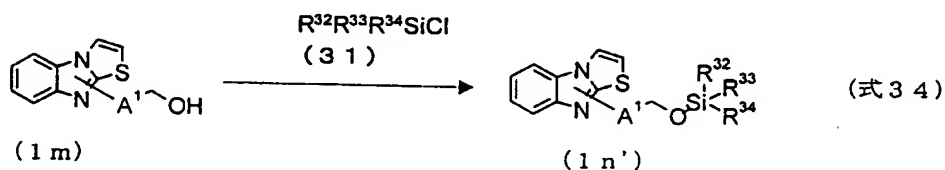
(第16製法；アミンのアリール化)



(式中R³¹はアリール基をX⁷はハロ、またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、R⁶、R¹は前述の通りである。)

式33はアミンのアリール化反応であり、アミン体(1i)とハロゲン化アリールまたはアリールトリフレート(30)とをDMF等の不活性溶媒中、あるいは無溶媒でK₂CO₃等の塩基存在下、もしくは非存在下にて加温条件下反応させるか、またはハロゲン化アリール、あるいはアリールトリフレートが低活性である場合はPd、Cu等の触媒存在下、同様に行う。

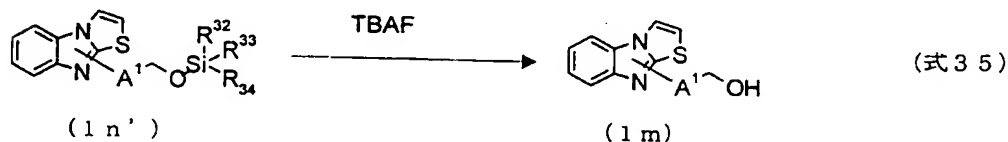
(第17製法；アルコールのオーシリル化)



(式中、R³²~R³⁴は同一または異なって低級アルキル基またはフェニル基を示し、A¹は前記の通りである。)

式34はアルコールのシリル化反応であり、アルコール(1m)と塩化シラン(31)等のシリル化剤とをイミダゾール、Et₃N、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)、Py等の塩基存在下にDCE、CH₂Cl₂、CHCl₃等の不活性溶媒中、氷冷下から加温下にて反応させる。

(第18製法；シリルエーテルの脱シリル化)



(式中、 $R^{32} \sim R^{34}$ 、 A' は前記の通りである。)

式35はシリルエーテルの脱シリル化反応であり、(1n')をKF、テトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)等の脱シリル化剤とTHF、メタノール等の溶媒中、室温から加温条件下にて反応させる。

なお、上記製造法に記載される反応式は、代表的な構造を示したものであり、式中の置換基に限定されるものではなく本発明化合物が同様の置換基を有する場合、あるいは反応基質と反応試剤の関係が逆の場合にも広く適用される。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいはその塩として単離・精製される。

単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物の光学分割法(例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)により立体化学的に純粋な異性体と導くことができる。

本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき0.1~1,000mg、好ましくは0.5~200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか又は成人1人当たり、1日につき0.1~500mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、又

は、1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。尚、実施例で用いられる原料化合物の製造方法を参考例として

説明する。(以下用いている略号については製造法と同様である。)

参考例 1

エチル 6-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチルチアゾロ[3, 2-*a*]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシレート および エチル 7-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)チアゾロ[3, 2-*a*]ベンゾイミダゾール-2-カルボキシレートの約 1 : 1 混合物

5-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンゾイミダゾール(60g)の DMF(300ml)溶液にイミダゾール(24g)、*t*-ブチルジフェニルシリルクロリド(96g)を加え、これを室温下 2 時間攪拌した。ついでこれに MeOH(50ml)を加えて攪拌した後、水、ジイソプロピルエーテルを加えてさらに攪拌した。析出物を濾取し、水、ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより 5-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-2-メルカプトベンゾイミダゾール(107g)を得た。さらにこの

化合物(21g)とエチル 2-クロロアセトアセテート(11ml)の 2-ブタノン(300ml)溶液を 2 時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和した後、EtOAc で抽出して水、飽和食塩水で洗浄した。無水 MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(以下カラムクロマト)(溶出液; *n*-ヘキサン(以下 Hex):EtOAc=3:1~2:1)で精製することによりエチル 2-[(5-*t*-ブチルジフェニルシリルオキシメチルベンゾイミダゾール-2-イル)チオ]アセトアセテート(23g)を得た。ついでこれと酢酸ギ酸無水物(5.5g)および Py(8.4ml)の DMF(300ml)溶液を 75°C にて 2 時間加熱攪拌した。反応混合物を加熱下、減圧濃縮した後、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水 MgSO₄ で乾燥して溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマト(溶出液; Hex:EtOAc=5:1~4:1)で精製することにより表題化合物(16g)を得た。

MS(FAB) : 515(M+1)

参考例 2

6-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)チアゾロ[3, 2-*a*]ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸 および 7-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)チアゾロ[3, 2-*a*]ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸の約 1 : 1 混合物

参考例 1 の化合物(16g)の EtOH(160ml)溶液に 1M.NaOH 水溶液(100ml)を加えて室温

下、30 分間攪拌した。反応溶液を 1M.HCl(100ml)で中和し、さらに水(500ml)を加えて攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄、減圧乾燥することにより表題化合物(14g)を得た。
MS(FAB) : 487(M+1)

参考例 3

6-*t*-ブチルジフェニルシリルオキシメチル-N-シクロヘキシル-N-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミドおよび7-*t*-ブチルジフェニルシリルオキシメチル-N-シクロヘキシル-N-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミドの約1 : 1混合物

参考例2の化合物(19g)とN-メチルシクロヘキシルアミン(10.4ml)のPy(150ml)溶液に-20°CにてPOCl₃(5.6ml)を加えて同温にて4時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ攪拌後、析出物を濾取して水で洗浄し、減圧乾燥することにより表題化合物(22g)を得た。

MS(FAB) : 582(M+1)

参考例 4

2-メチル 水素 チアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2, 6-ジカルボキシレート・硫酸塩

2-メルカプトベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(135g)のDMF(460ml)溶液に、2-クロロ-3-ヒドロキシプロペン酸メチルエステル(114g)を加え、60°Cで一晩攪拌した。室温まで冷却後、反応液に水(3L)をゆっくり加えて攪拌した。析出した結晶を濾取することにより、2-メチル 水素 2, 3-ジヒドロ-3-ヒドロキシチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2, 7-ジカルボキシレートの粗結晶(168g)を得た。ついで得られた粗結晶を1, 4-ジオキサン(1.5L)に懸濁し、4M.HCl, 1, 4-ジオキサン溶液(500ml)を加え、室温下、60 時間攪拌した。析出物を濾取し1, 4-ジオキサンで洗浄することにより、2-メチル 水素 2, 3-ジヒドロ-3-ヒドロキシチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2, 6-ジカルボキシレート・塩酸塩の粗結晶(189g)を得た。さらに得られた粗結晶を60°Cに加温した濃硫酸(750ml)にゆっくり加え、同温にて1時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を氷水中にかけ、析出した結晶を濾取することにより表題化合物(152g)を得た。

NMR(DMSO-d₆): δ 9.51(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.01(dd, 1H), 7.75(d, 1H), 7.30-8.00(br), 3.92(s, 3H).

参考例 5

メチル 6-ヒドロキシメチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキシレート

参考例 4 の化合物(50g)の THF(500ml)懸濁液に、CDI(65g)を加え、60°Cで 2 時間攪拌した。反応液を-20°Cにまで冷却後、NaBH₄(30g)の水溶液(200ml)を徐々に加え、氷冷下 2 時間攪拌した。同温下、濃塩酸(200ml)、水(200ml)を加えてさらに室温下一晩攪拌した。反応溶液に 20%NaOH 水溶液で中和して析出した結晶を濾取することにより表題化合物(25g)を得た。

NMR(DMSO-d₆): δ 9.42(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.36(d, 1H), 5.33(t, 1H), 4.65(d, 2H), 3.91(s, 3H).

参考例 6

6-ヒドロキシメチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸

参考例 5 の化合物(33g)の MeOH(189ml)溶液に、1M.NaOH 水溶液(189ml)を加え、50°Cで 2 時間攪拌した。反応液を氷冷後、1M.HCl 水溶液(189ml)を加え、析出した結晶を濾取することにより表題化合物(31g)を得た。

NMR(DMSO-d₆): δ 9.27(s, 1H), 8.12(brs, 1H), 7.65(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 4.65(s, 2H).

参考例 7

エチル チアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキシレート

2-メルカプトベンゾイミダゾール(150g)、エチル 2-クロロアセトアセテート(247g)のアセトン(1.5L)溶液を 5 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、析出物を濾取することによりエチル 2-[(ベンゾイミダゾール-2-イル)チオ]アセトアセテート塩酸塩(303g)を無色結晶として得た。得られた結晶(45g)を DMF(200ml)に溶解し、これに Py(32ml)および酢酸ギ酸無水物(35g)を加えて 100°C にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ析出物を濾取し、水で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥後、カラムクロマト(溶出液; CHCl₃)で精製し、EtOAc/Hex で再結晶することにより表題化合物(22g)を得た。MS(FAB): 247(M+1)

参考例 8

チアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸

参考例 7 の化合物(4.3g)を THF(100ml)/MeOH(200ml)の混合溶媒に溶解し、これに 1M.NaOH 水溶液(30ml)を加えて室温下 5 時間攪拌した。反応終了後、1M.HCl 水溶液

(30ml)を加えて中和し、析出物を濾取することにより表題化合物(2.8g)を得た。

MS(FAB) : 219(M+1)

参考例 9

3-メチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸

エチル 3-メチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキシレートより参考例 8 と同様にして製造した。(Can. J. Chem., 45(23), 2903-2912(1967))

参考例 10

6-アミノ-N-シクロヘキシル-N-メチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・2 塩酸塩

実施例 50 の化合物(12.5g)を THF(230ml)/MeOH(120ml)の混合溶媒に溶解し、これに $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (30.4g)の水溶液(100ml)を加え 3 時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、濃塩酸(30ml)を加えて更に 1 時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮した後、水で希釈し NaOH で中和した。析出物を濾取し水で洗浄後、減圧乾燥し、得られた粗生成物をカラムクロマト(溶出液; CHCl_3 :MeOH=1:1)で精製することにより表題化合物の脱塩体(9.4g)を得た。さらにこれを常法により塩酸塩とすることにより表題化合物を得た。

MS(FAB) : 329(M+1)

参考例 11

6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・2 塩酸塩

実施例 49 の化合物から参考例 10 と同様にして製造した。(WO/9944639)

参考例 12

2-ヒドロキシメチル-3-メチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール

LiAlH_4 (1.46g)の THF(250ml)懸濁液に氷冷下、3-メチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル (Can. J. Chem., 45(23), 2903-2912(1967)) (10g)を加え、同温にて 1 時間攪拌した。冷却中、反応溶液に $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ を加えて攪拌した後、不溶物をろ取して除き、溶媒を減圧留去することにより表題化合物(6.36g)を得た。MS(EI) : 218(M+)

参考例 13

3-メチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール

KOH(6.60g)の EtOH(100ml)溶液に2-メルカプトベンゾイミダゾール(15.0

g)を加えて1時間加熱還流した。室温に冷却後、2-クロロアセトン(7.96ml)を加えて一晩攪拌した。反応溶液にEtOAcを加えて攪拌し、不溶物を濾過して除いた後、溶媒を減圧留去した。ついで得られた油状物を濃塩酸(100ml)に溶解し、室温下で6時間攪拌した。反応溶液を氷水にあけた後、28%NH₃水溶液で中和して析出物を濾取した。これをMeOHから再結晶することにより表題化合物(9.60g)を淡褐色結晶として得た。(J. O. C., 29(4), 865-9(1964))

参考例 1 4

(3-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-イル)酢酸エチルエステル・塩酸塩

2-メルカプトベンゾイミダゾール(7.51g)、レブリン酸エチルエステル(7.09ml)の酢酸(100ml)溶液に濃硫酸数滴を加えて20時間加熱還流した。室温まで冷却後、析出した原料を濾取して除き、溶媒を減圧留去した。飽和NaHCO₃水溶液で中和し、EtOAcで抽出、水、飽和食塩水で洗浄後、無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマト(溶出液; Hex:EtOAc=2:1~1:1)で精製し、常法により塩酸塩とすることにより表題化合物(949mg)を得た。MS(FAB): 275(M+1)

参考例 1 5

(3-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-イル)酢酸

参考例 1 3の化合物(120mg)のMeOH(4ml)溶液に1M. NaOH水溶液(4ml)を加えて室温下、1時間攪拌した。反応溶液を酢酸で中和後、析出物を濾取して水、iPrOHで洗浄することにより表題化合物(85mg)を得た。MS(FAB): 247(M+1)

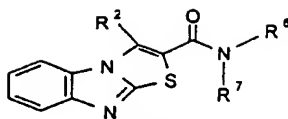
以下に本発明の実施例化合物の構造及び物性値(マスペクトル)を表に示す。

表中の記号は、以下の意味を示す。

Ex: 実施例番号、Me: メチル、Et: エチル、cPen: シクロペンチル、cHex: シクロヘキシル、cHept: シクロヘプチル、neo-Pen: ネオペンチル、sec-But: セカンダリーブチル、Sal: 塩、Data: 物性値、M1: MS(FAB), M2: MS(EI)、[]内は、合成法を示し Meth: 本明細書に開示した製造法、Ex: 実施例、Ref: 参考例、Side-Pro: 副生成物を示す。

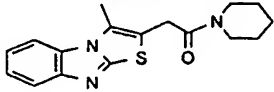
【表 1】

実施例 I

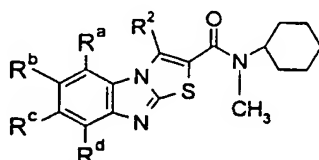


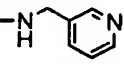
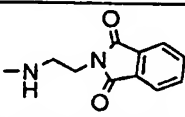
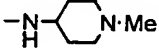
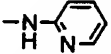

Ex	R ²	R ⁶	R ⁷	salt	DATA
1	Me	Me	H	-	m.p.: 248-249°C [Ref9→Meth3]
2	Me	Et	Pr	HCl	m.p.: 141.5-144°C [Ref9→Meth3]
3	H	cHex	Me	-	M1: 314(M+1)
4	Me	cHex	Me	HCl	M2: 327(M+)[Ref9→Meth3]
5	H		Me	HCl	M1: 314(M+)[Ref8→Meth3]
6	H		H	-	M1: 312(M+1) [Ref8→Meth3]
7	Me		H	-	M1: 366(M+1) [Ref9→Meth3]
8	Me	CH ₂ -cHept	Me	HCl	M1: 356(M+1) [Ref9→Meth3]
9	H		Me	-	M1: 300(M+1)[Ref8→Meth3]
10	Me	一体となって		(CO ₂ H) ₂	m.p.: 148.5-150°C [Ref9→Meth3]
11	H	一体となって		-	M1: 326(M+1) [Ref8→Meth3]
12	H	一体となって		-	M1: 340(M+1)[Ref8→Meth3]
13	H		H	2HCl	M1: 315(M+1)[Ref8→Meth3]
14	H		Me	HCl	M1: 316(M+1)[Ref8→Meth3]
15	H	1-piperidinyl	Me	2HCl	M1: 315(M+1) [Ref8→Meth3]
16	H	cHex	NH ₂	HCl	M1: 315(M+1) [Ex17→Meth8]
17	H	cHex	NHBoc	-	M1: 415(M+1) [Ref8→Meth3]
18	H	cHex	(CH ₂) ₃ NH ₂	2HCl	M1: 357(M+1)[Ex19→Meth8]
19	H	cHex	(CH ₂) ₃ NHBoc	-	M1: 457(M+1)[Ref8→Meth3]
20	H	cHex	(CH ₂) ₃ NMe ₂	2HCl	M1: 371(M+1)[Ex18→Ex88]
21	Me	CH ₂ CO ₂ Me	H	HCl	m.p.: 193.5-194.5°C [Ref9→Meth3]
22	Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	H	HCl	m.p.: 153-154°C [Ref9→Meth3]
23	Me	4-pyridyl	H	2HCl	M1: 309(M+1)[Ref9→Meth3]
24	Me	一体となって		HCl	M2: 347(M+) [Ref9→Meth3]

実施例 I の続き

Ex	構造式	salt	DATA
25		HCl	M1: 314(M+1) [Ref15→Meth3]

実施例 II

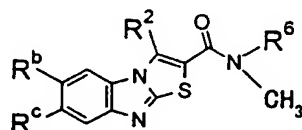


Ex	R ²	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	salt	DATA
26	Me	H	N(Me) ₂	H	H	HCl	M1:371(M+1)[Ref11→Ex88]
27	Me	H	NH(iPr)	H	H	2HCl	M1:385(M+1)[Ref11→Meth10]
28	Me	H	NH(Bn)	H	H	HCl	M1:433(M+1)[Ref11→Meth10]
29	Me	H	N(Bn) ₂	H	H	HCl	M1:523(M+1)[Ex28 side-pro]
30	Me	H		H	H	2HCl	M1:434(M+1)[Ref11→Meth10]
31	Me	H	NH(CH ₂ CO ₂ Et)	H	H	HCl	M1:429(M+1)[Ref11→Meth10]
32	Me	H	NH[(CH ₂) ₂ CO ₂ Me]	H	H	2HCl	M1:429(M+1)[Ref11→Meth10]
33	Me	H	NH[(CH ₂) ₂ OH]	H	H	2HCl	M1:387(M+1)[Ex31→Meth7]
34	Me	H	NH[(CH ₂) ₃ OH]	H	H	2HCl	M1:401(M+1)[Ex32→Meth7]
35	Me	H		H	H	-	M1:516(M+1)[Ref11→Meth10]
36	Me	H	NH[(CH ₂) ₂ NH ₂]	H	H	HCl	M1:386(M+1)[Ex35→Meth8]
37	Me	H		H	H	HCl	M1:440(M+1)[Ref11→Meth10]
38	H	H		H	H	2HCl	M1:406(M+1)[Ref10→Meth16]
39	Me	H	NH(COMe)	H	H	HCl	M1:385(M+1)[Ref11→Meth3]
40	Me	H	NH(COCH ₂ NHCO ₂ t-Bu)	H	H	-	M1:500(M+1)[Ref11→Meth3]
41	H	H	NH(COCH ₂ NH ₂)	H	H	2HCl	M1:386(M+1)
42	Me	H	NH[CO(CH ₂) ₂ NH ₂]	H	H	2HCl	M1:414(M+1)[Ref11→Ex41]
43	Me	H	NH[CO(CH ₂) ₂ NMe ₂]	H	H	2HCl	M1:442(M+1)[Ex42→Ex88]
44	H	H	NH(COCF ₃)	H	H	CF ₃ CO ₂ H	M1:425(M+1)[Ref10→Meth3]
45	H	H	NH[CO(CH ₂) ₂ Cl]	H	H	-	M1:435(M+1)[Ref10→Meth4]
46	Me	H	NH(CO ₂ t-Bu)	H	H	-	M1:443(M+1)[Ref10→Meth4]
47	Me	H	N(Me)(CO ₂ t-Bu)	H	H	-	M1:457(M+1)[Ex46→Meth10]
48	H	H		H	H	-	M1:399(M+1)[Ex45→Meth10]
49	Me	H	NO ₂	H	H	-	M1:373(M+1)[Ex4→Meth11]

実施例Ⅱの続き


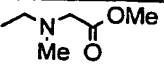
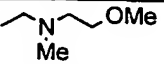
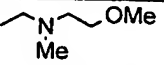
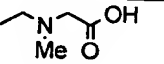
Ex	R ²	R ^a	R ^o	R ^c	R ^d	salt	DATA
50	H	H	NO ₂	H	H	-	M1:359(M+1)
51	Me	H	OMe	H	H	HCl	M1:358(M+1)[Meth1,8,3]
52	Me	H	CN	H	H	-	M1:353(M+1)[Ref11→Meth13]
53	Me	H	Br	H	H	-	M1:406(M+) 408(M+2) [Ex4→Meth14]
54	Me	H	CO ₂ H	H	H	-	M1:371(M+)[Ex52→Meth8]
55	Me	H	CO ₂ Me	H	H	-	M1:386(M+1)[Ex54→Meth5]
56	H	H	H	H	Me	-	M1:328(M+1)[Meth1,8,3]
57	H	CH ₂ OH	NMe ₂	H	H	2HCl	M1:387(M+1)[Ref10→Ex88]
58	CH ₂ Br	H	H	H	H	-	M1:406(M+) 408(M+2) [Ex4→Meth9]
59	CH ₂ NHMe	H	H	H	H	2HCl	M1:357(M+1)[Ex58→Meth10]
60	CH ₂ N(Me) ₂	H	H	H	H	2HCl	M1:371(M+1)[Ex58→Meth10]
61	CH ₂ OMe	H	H	H	H	-	M1:358(M+1)[Ex58→Meth9]
62	CF ₃	H	H	H	H	-	M1:382(M+1)[Meth1,8,3]

実施例Ⅲ

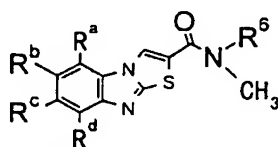


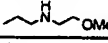

Ex	R ²	R ^o	R ^b	R ^c	salt	Data
75	H	neo-Pen		H	2HCl	M1: 389(M+1)
76	H	cHex	CH ₂ NMe ₂	H	2HCl	M1: 371(M+1) [Ex63→Ex75]
77	H	cHex	CH ₂ NH(Et)	H	2HCl	M1: 371(M+1) [Ex63→Ex75]
78	H	cHex		H	2HCl	M1: 411(M+1) [Ex63→Ex75]
79	H	cHex		H	2HCl	M1: 401(M+1) [Ex63→Ex75]
80	H	cHex		H	2HCl	M1: 401(M+1) [Ex63→Ex75]
81	H	neo-Pen		H	2HCl	M1: 403(M+1) [Ex64→Ex75]
82	H	cHex		H	3HCl	M1: 414(M+1) [Ex63→Ex75]
83	H	cHex		H	2HCl	M1: 413(M+1) [Ex63→Ex75]
84	H	cHex	H		2HCl	M1: 413(M+1) [Ex65→Ex75]
85	H	cHex		H	2HCl	M1: 394(M+1) [Ex63→Ex75]

実施例Ⅲの続き

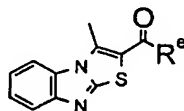
Ex	R ²	R ^o	R ^b	R ^c	salt	Data
86	Me	cHex		H	HCl	M1: 394(M+1) [Ex63→Ex75]
87	H	cHex		H	2HCl	M1: 429(M+1) [Ex63→Ex75]
88	H	neo-Pen		H	1.5C ₄ H ₄ O ₄	M1: 403(M+1)
89	H	cHex		H	1.5C ₄ H ₄ O ₄	M1: 415(M+1)
90	H	cHex		H	2HCl	M1: 415(M+1)


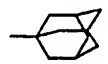
実施例Ⅳ



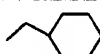
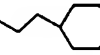
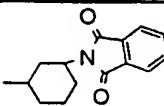
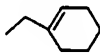
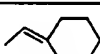
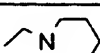

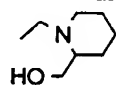
Ex	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e	salt	DATA
63	H	CH ₂ OH	H	H	cHex	HCl	M1: 344(M+1)
64	H	CH ₂ OH	H	H	neo-Pen	HCl	M1: 332(M+1)
65	H	H	CH ₂ OH	H	cHex	HCl	M1: 344(M+1)
66	H	CHO	H	H	cHex	-	M1: 342(M+1)
67	H	CHO	H	H	neo-Pen	-	M1: 330(M+1)
68	H	H	H	CH ₂ OH	cHex	-	M1: 344(M+1)
69	H	H	H	CH ₂ OAc	cHex	HCl	M1: 386(M+1)
70	H	H	CHO	H	cHex	-	M1: 342(M+1)[Ex65→Ex69]
71	H	CH ₂ CHO	H	H	neo-Pen	-	NMR(CDCI ₃)9.82(t, 1H)
72	H		H	H	neo-Pen	2HCl	M1: 403(M+1)
73	H	H		H	cHex	2HCl	M1: 410(M+1)
74	H	CH ₂ N ₃	H	H	cHex	-	M1: 369(M+1)

実施例Ⅴ

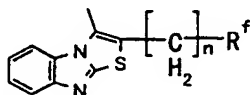


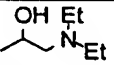
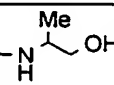


Ex		R ^e	salt	DATA
91	138		HCl	M2: 298(M+)
92	157		HCl	M1: 351(M+1)[Ref13→Meth2]

実施例 V の続き

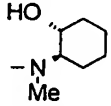
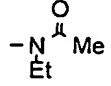
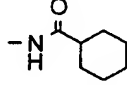
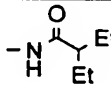
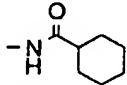
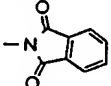
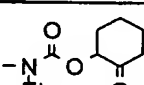
Ex	R ^e	salt	DATA
93		-	M2: 312(M+)[Ref13→Meth2]
94		-	M1: 327(M+1)[Ref13→Meth2]
95		-	M1: 444(M+1)[Ref13→Meth2]
96		-	M1: 311(M+1)[Ex97 side-pro]
97		-	M1: 311(M+1)[Ref13→Meth2]
98		2HCl	M1: 314(M+1)[Ex99]
99		2HCl	M1: 302(M+1)
100		2HCl	M1: 344(M+1)[Ref13→Meth2]

実施例 VI



Ex	R ^f	n	salt	DATA
101		0	2HCl	M1: 304(M+1)[Ex99→Meth7]
102	O-iPr	1	HCl	M2: 260(M+)[Ref12→Meth9]
103	O-cHex	1	HCl	M2: 300(M+)[Ref12→Meth9]
104	O-CH ₂ -cHex	1	HCl	M1: 315(M+1)[Ref12→Meth9]
105	O-Ph	1	HCl	M1: 295(M+1)[Ref12→Meth9]
106	O-(2-OMe)Ph	1	HCl	M1: 325(M+1)[Ref12→Meth9]
107	O-(CH ₂) ₂ -Piperidine	1	2HCl	M1: 330(M+1)[Ref12→Meth9]
108	NH(Et)	1	2HCl	M2: 245(M+)[Ref12→Meth10]
109		1	2HCl	M1: 276(M+1)[Ref12→Meth10]
110		1	2HCl	M1: 316(M+1)[Ref12→Meth10]
111		1	2HCl	M1: 316(M+1)[Ref12→Meth10]

実施例VIの続き

Ex	R ¹	n/salt	DATA
112		1/2HCl	M1: 330(M+)[Ex111→Ex88]
113		1/HCl	M2: 287(M+)[Ref12→Meth10]
114		1/HCl	M1: 328(M+1)[Ex118→Meth8→Meth3]
115		0/HCl	M1: 302(M+1)[Ex117→Meth8→Meth3]
116		0/HCl	M1: 314(M+1)[Ex117→Meth8→Meth3]
117	NH(C=O)O-tBu	0/-	NMR(CDCl ₃) δ 1.49(s,9H)2.64(s,3H)[Ref9→Meth6]
118		1/-	M1: 348(M+1)[Ref12→Meth10]
119		1/HCl	M1: 386(M+1)

また、上記表に示した実施例化合物の代表的な合成方法および、その中の一部については、表に記載した以外の物性値（NMR：核磁気共鳴スペクトル：特に明記しない限り、DMSO-d₆, TMS 内部標準で測定）を示す。

なお、カラムクロマトグラフィーは充填剤としてシリカゲルを用いた。

実施例3

N-シクロヘキシル-N-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド

参考例8の化合物(2.8g)に SOCl₂(20ml)、ついで DMF を数滴加えて1時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、Tol を加えて攪拌し、析出物を濾取することによりチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸クロリド、塩酸塩を得た。さらにこれを DCE(25ml)に懸濁し、N-メチルシクロヘキシルアミン(2.73ml)を加えて室温下1時間攪拌した。反応終了後、水を加えて CHCl₃ で抽出し、無水 MgSO₄ で乾燥、溶媒を減圧

留去した。残留物をカラムクロマト(溶出液; Hex:EtOAc=1:1)で精製し、得られた結晶を CHCl_3/Hex から再結晶することにより表題化合物(2.36g)を得た。

実施例 4 1

N-シクロヘキシル-6-グリシルアミノ-N-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・2塩酸塩

参考例 10 の化合物の脱塩体(0.33g)と N-(t-ブトキシカルボニル)グリシン(0.53g)の DMF(15ml)溶液に氷冷下、WSC.HCl(0.58g)を加えて室温下 6 時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧乾燥した。得られた結晶を MeOH/EtOAc の混合溶媒に溶解し、これに 4M.HCl.EtOAc 溶液を加えて更に攪拌した。析出物を濾取し、EtOAc で洗浄後、MeOH/EtOAc 混合溶媒から再結晶することにより表題化合物(180mg)を得た。

NMR(DMSO- d_6): δ 11.29(s, 1H), 9.20(brs, 1H), 8.70(s, 1H), 8.43(br), 7.85(br), 7.77(d, 1H), 7.57(d, 1H), 4.23(br, 1H), 3.88(brd, 2H), 3.18(brs, 3H), 1.00-1.85(m, 10H).

実施例 5 0

N-シクロヘキシル-N-メチル-6-ニトロチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド

実施例 3 の化合物(12.3g)を濃硫酸(123ml)に溶解し、これに氷冷下、発煙硝酸(1.95ml)を加えて室温下 30 分間攪拌した。反応溶液を氷水に注いだ後、飽和 NH_3 水溶液を加えて中和し析出物を濾取した。得られた粗結晶を熱 MeOH で洗浄することにより表題化合物(12.7g)を得た。

実施例 6 3

N-シクロヘキシル-6-ヒドロキシメチル-N-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・塩酸塩

参考例 6 の化合物(5g)に 1M.HCl 水溶液(50ml)を加えて攪拌後、水を減圧留去した。残留物を DMF(50ml)に懸濁し、室温下 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(3.6g)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(WSC.HCl)(11.6g)を加えて同温にて 2 時間攪拌した。ついでこれに N-メチルシクロヘキシルアミン(5.3ml)を加えて 15 分間攪拌後、水(200ml)、1M.NaOH 水溶液(100ml)を加えて攪拌、析出物を濾取することにより表題化合物の脱塩体(6.1g)を得た。これを常法により塩酸塩とすることにより表題化合物とした。

NMR(DMSO- d_6): δ 9.15(br, 1H), 8.21(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.42(d, 1H), 6.06(br), 4.69(s, 2H), 4.25(br, 1H), 3.18(brs, 3H), 1.00-1.85(m, 10H).

実施例 6 4

6-ヒドロキシメチル-N-メチル-N-ネオペンチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・塩酸塩

実施例 6 3 と同様にして参考例 6 の化合物と N-メチルネオペンチルアミンより製造した。

NMR(DMSO- d_6): δ 9.27(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.72-8.21(br), 7.72-7.74(m, 1H), 7.40-7.43(m, 1H), 4.70(brs, 2H), 3.35-3.55(m, 5H), 0.97(s, 9H).

実施例 6 5

N-シクロヘキシル-7-ヒドロキシメチル-N-メチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・塩酸塩

参考例 3 の化合物(24g)を THF(100ml)に溶解し、これに 1M.テトラブチルアンモニウムフルオリドの THF 溶液(60ml)を加えて室温下 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物をカラムクロマト (溶出液; Tol:アセトン=1:1) で分離精製した後、通常の造塩を行うことにより実施例 6 3 の化合物および表題化合物をそれぞれ得た。

NMR(DMSO- d_6): δ 9.04(br, 1H), 8.10(d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.35(d, 1H), 6.12(br), 4.66(s, 2H), 4.25(br, 1H), 3.18(br, 3H), 1.05-1.85(m, 10H).

実施例 6 6

N-シクロヘキシル-6-ホルミル-N-メチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール

実施例 6 3 の化合物の脱塩体(12g)の DMSO(60ml)懸濁溶液に TEA (17ml)、 $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ (16g)を加えて室温下 1 時間攪拌した。反応溶液に攪拌中、水(300ml)を加え、析出物を濾取することにより表題化合物(9.4g)を得た。

NMR(DMSO- d_6): δ 10.09(s, 1H), 9.12(br, 1H), 8.72(s, 1H), 7.95(dd, 1H), 7.85(d, 1H), 4.26(br, 1H), 3.18(br, 3H), 1.07-1.85(m, 10H).

実施例 6 7

6-ホルミル-N-メチル-N-ネオペンチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド

実施例 6 4 の化合物の脱塩体から実施例 6 6 と同様にして製造した。

NMR(DMSO- d_6): δ 10.10(s, 1H), 9.23((brs, 1H), 8.71(s, 1H), 7.96(dd, 1H), 7.86(d, 1H), 3.2-3.6(m, 5H), 0.97(s, 9H).

実施例 6 8

N-シクロヘキシル-8-ヒドロキシメチル-N-メチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド

実施例 6 9 の化合物(42mg)の MeOH(5ml)溶液に 1M.NaOH 水溶液を加えて室温下 1 時間攪拌した。MeOH を減圧留去後、水、EtOAc で分液し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物を少量の EtOAc で洗浄することにより表題化合物(23mg)を得た。

実施例 6 9

[2-[シクロヘキシル(メチル)カルバモイル]チアゾロ [3, 2-a]ベンゾイミダゾール-8-イル]メチル アセテート・塩酸塩

実施例 5 6 の化合物(164mg)の CCl₄(10ml)溶液に AIBN(8mg)、NBS(89mg)を加えて 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残留物を酢酸(5ml)に溶解し、これに酢酸ナトリウム(820mg)を加えてさらに 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残留物をカラムクロマト(溶出液;Hex:EtOAc=1:1)で精製し、さらに常法により塩酸塩として EtOAc で洗浄することにより表題化合物(51mg)を得た。

実施例 7 1

6-ホルミルメチル-N-メチルチ-N-ネオペンチルアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド

アルゴン雰囲気下、DMSO(20ml)に 60%NaH(0.32g)を懸濁させた後、(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(2.87g)を徐々に加え、室温で 30 分間攪拌した。この反応溶液に、実施例 6 7 のアルデヒド体(0.69g)の DMSO(2ml)溶液を滴下し室温で 8 時間攪拌した。反応液を氷水中にかけ、EtOAc で抽出し、有機層を合わせ、水、飽和食塩水で洗浄後、無水 MgSO₄で乾燥した。乾燥剤を濾取後、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマト(溶出液;Tol:EtOAc=3:1)で精製し、メトキシビニル体(0.49g)を得た。得られたビニル体の THF(5ml)溶液に 4M.HCl-EtOAc 溶液(5ml)を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和した後、EtOAc を用いて抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水 MgSO₄で乾燥した。乾燥剤を濾取後、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマト(溶出液;Tol:EtOAc=3:1)で精製し、表題化合物(0.32g)を得た。

NMR(CDCl₃): 9.82(1H, t), 8.09(1H, s), 7.74-7.79(1H, m), 7.53-7.55(1H, m), 7.21-7.26(1H, m), 3.86-3.89(2H, m), 3.32-3.54(5H, m), 1.02(9H, s).

実施例 7 2

N-メチル-6-[2-[N-(2-メトキシエチル)アミノ]エチル]-N-ネオペンチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・2塩酸塩

実施例 7 1 の化合物(0.16g)の DCE 溶液に 2-メトキシエチルアミン(0.18g)、酢酸(1ml)、NaB(OAc)₃H(0.50g)を加え室温で 8 時間攪拌した。反応液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和した後、EtOAc を用いて抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水 MgSO₄ で乾燥した。乾燥剤を濾取後、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマト(溶出液;CHCl₃:MeOH=10:1)で精製した。得られた目的物を MeOH に溶解し 4M.HCl-EtOAc 溶液で処理することにより表題化合物(0.03g)を得た。

実施例 7 3

N-シクロヘキシル-7-[(ヒドロキシ)(1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-N-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・2塩酸塩

1-[(2-トリメチルシリルエトキシ)メチル]イミダゾール(151mg)の THF(5ml)溶液にアルゴン雰囲気下、-78°C にて 1.5M nBuLi-Hex 溶液(0.5ml)を加えて同温で 30 分間攪拌した。ついでこれを-78°C に冷却した実施例 7 0 の化合物(0.26g)の THF(10ml)溶液に加えてさらに 15 分間攪拌した。反応溶液に水を加えて EtOAc で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去後、残留物をカラムクロマト(溶出液;Tol:アセトン=2:1~CHCl₃:MeOH=10:1)で精製することによりアルコール体(192mg)を得た。ついでこれの iPrOH(5ml)溶液に 3M 塩酸(20ml)を加えて 1 時間加熱還流した。反応溶液を冷却後、NaHCO₃ で中和し、CHCl₃ で抽出した。Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマト(溶出液;CHCl₃:MeOH:28%アンモニア水=10:1:0.1)で精製した。得られた化合物を常法により塩酸塩とし、EtOAc-アセトンで洗浄することにより表題化合物(50mg)を得た。

実施例 7 4

[[2-[シクロヘキシル(メチル)カルバモイル]チアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-6-イル]メチル]アジド

実施例 6 3 の化合物より実施例 7 5 と同様にして製造した 6-クロロメチル-N-

シクロヘキシル-N-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド塩酸塩(0.15g)のDMF(5ml)溶液にNaN₃(0.20g)及びK₂CO₃(0.78g)を加え、80°Cで15時間攪拌した後、Bu₄NIを触媒量加え80°Cで8時間、更に120°Cで15時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。MgSO₄で乾燥した後、溶媒を留去し、表題化合物(0.14g)を得た。

実施例 7 5

6-[[(2-メトキシエチル) アミノ] メチル] -N-メチル-N-ネオペンチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・2塩酸塩

SOCl₂(5ml)に氷冷下、実施例64の化合物(0.99g)を加えて同温にて2時間攪拌した後、SOCl₂を減圧留去することにより、6-クロロメチル-N-メチル-N-ネオペンチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・塩酸塩(1.15g)を得た。得られた化合物(200mg)をDMF(10ml)に溶解し、これに2-メトキシエチルアミン(390mg)、K₂CO₃(1.0g)を加えて室温下、3日間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、EtOAcで抽出、水、飽和食塩水で洗浄後、無水MgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマト(溶出液; CHCl₃:MeOH:飽和NH₃水溶液=10:1:0.1)で精製した後、常法で塩酸塩とすることにより表題化合物(160mg)を得た。

NMR: δ 9.26-9.48(br), 9.12(1H, s), 8.21(1H, s), 7.78(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 5.00-5.70(br), 4.22-4.36(m, 2H), 3.60-3.66(m, 2H), 3.38-3.53(m, 5H), 3.30(s, 3H), 3.02-3.18(m, 2H), 0.97(s, 9H).

実施例 8 0

N-シクロヘキシル-6-[[(2-メトキシエチル) アミノ] メチル] -N-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・2塩酸塩

NMR: δ 9.53(brs, 2H), 8.82-9.26(br, 1H), 8.27(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.68(dd, 1H), 4.29(brt, 2H), 4.15-4.36(br, 1H), 3.66(t, 2H), 3.30(s, 3H), 3.00-3.30(m, 5H), 1.52-1.90(m, 7H), 1.28-1.43(m, 2H), 1.07-1.25(m, 1H).

実施例 8 1

6-[[(3-メトキシプロピル) アミノ] メチル] -N-メチル-N-ネオペンチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・2塩酸塩

NMR: δ 9.30-9.50(br), 9.14(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.66(dd, 1H), 5.50-6.20(br), 4.27(brt, 2H), 3.36-3.54(m, 7H), 3.22(s, 3H), 2.88-3.02(m, 2H), 1.86-1.98(m, 2H), 0.97(s,

9H).

実施例 8 3

N-シクロヘキシル-N-メチル-6-モルホリノメチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・2 塩酸塩

NMR: δ 11.36-11.54(br, 1H), 8.75-9.10(br, 1H), 8.27(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.72(brd, 1H), 4.48(brd, 2H), 4.07-4.37(br, 3H), 3.76-3.98(m, 4H), 3.02-3.34(m, 5H), 1.50-1.85(m, 7H), 1.25-1.44(m, 2H), 1.07-1.21(m, 1H).

実施例 8 7

メチル N-[[2-[シクロヘキシル(メチル)カルバモイル]チアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-6-イル]メチル]-N-メチルグリシネート・2 塩酸塩

NMR: δ 10.65-11.08(br, 1H), 8.80-9.20(br, 1H), 8.26(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 4.05-4.80(br), 3.76(s, 3H), 3.05-3.30(br, 3H), 2.83(s, 3H), 1.50-1.87(m, 7H), 1.28-1.43(m, 2H), 1.07-1.25(m, 1H).

実施例 8 8

6-[[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]メチル]-N-メチル-N-ネオペンチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・1.5 フマル酸塩

実施例 7 5 の化合物の脱塩体(2.84g)にギ酸(12ml)、37%ホルムアルデヒド水溶液(12ml)を加えて 100°C にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、1M.HCl 水溶液と CHCl₃ で分液した。水層を NaOH で中和した後、CHCl₃ で抽出し無水 Na₂SO₄ で乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマト(溶出液;CHCl₃:MeOH:28%NH₃ 水溶液=20:1:0.1)で精製し、得られた油状物を常法によりフマル酸塩とした後、EtOH から再結晶することにより表題化合物(2.72g)を得た。

NMR: δ 9.07(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.63(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 6.62(s, 3H), 3.73(s, 2H), 3.35-3.55(m, 7H), 3.24(s, 3H), 2.65(t, 2H), 2.25(s, 3H), 0.96(s, 9H).

実施例 8 9

N-シクロヘキシル-6-[[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ]メチル]-N-メチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド・1.5 フマル酸塩

NMR: δ 8.95(brs, 1H), 8.07(s, 1H), 7.63(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 6.62(s, 3H), 4.15-4.35(br,

1H), 3.77(s, 2H), 3.52(t, 2H), 3.25(s, 3H), 3.17(brs, 3H), 2.68(t, 2H), 2.27(s, 3H), 1.74-1.86(m, 2H), 1.52-1.74(m, 5H), 1.28-1.43(m, 2H), 1.07-1.21(m, 1H).

実施例 90

N-[[2-[シクロヘキシル(メチル)カルバモイル]チアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-6-イル]メチル]-N-メチルグリシン・2塩酸塩

実施例 87 の化合物(0.11g)を MeOH(5ml)に溶解し、1M.NaOH 水溶液(0.52ml)を加えた後、室温で 6 時間攪拌した。反応液を 1MHCl 水溶液で中和した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトで精製した。残渣を MeOH に溶解し 4M.HCl.EtOAc 溶液を加え攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、粗結晶を得た。得られた粗結晶を EtOAc で洗浄し、乾燥させ、表題化合物(92mg)を得た。

NMR: δ 10.20-11.00(br, 1H), 8.80-9.20(br, 1H), 8.28(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 4.35-4.75(br, 2H), 4.15-4.35(br, 1H), 4.13(brs, 2H), 3.18(brs, 3H), 2.81(s, 3H), 1.50-1.87(m, 7H), 1.28-1.44(m, 2H), 1.05-1.25(m, 1H).

実施例 91

シクロヘキシル 3-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-イル
ケトン・塩酸塩

参考例 13 の化合物(376mg)を THF(30ml)に溶解し、これにアルゴン雰囲気下、-78°C にて 1.6 M n-BuLi.Hex 溶液(1.5ml)を加えて同温で 30 分間攪拌した。ついでこれにシクロヘキサンカルボニルクロリド(401ml)を加えてさらに 30 分間攪拌した。反応終了後、水を加えて昇温し、EtOAc で抽出、1M.NaOH 水溶液、水、飽和食塩水で洗浄して無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をカラムクロマト(溶出液:Hex:EtOAc=4:1)で精製した。これを塩酸塩として熱アセトンで洗浄することにより表題化合物(320mg)を得た。

実施例 99

2-ジエチルアミノアセチル-3-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール・
2塩酸塩

1-(3-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-イル)エタノン
(Can. J. Chem., 45(23), 2903-2912(1967)) (2.3g)の酢酸(200ml)溶液に臭素(1ml)、濃塩酸(2ml)を加えて 90°C にて 30 分間加熱攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、析出物を濾取し、EtOAc で洗浄した。このうち 1.2g を氷冷下、ジエチルアミン(3ml)のアセト

ニトリル(30ml)溶液に加えて同温にて 30 分間攪拌した。反応溶液に水を加え、EtOAcで抽出、水、飽和食塩水で洗浄後、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマト(溶出液; Hex:EtOAc=2:1~1:1)で精製し、さらに常法で塩酸塩とすることにより表題化合物(355mg)を得た。

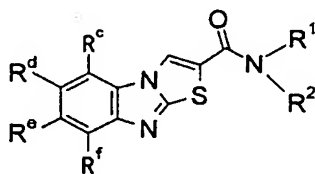
実施例 119

2-オキソシクロヘキシル N-エチル-N-[(3-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル]カルバメート・塩酸塩

実施例 108 の化合物の脱塩体(840mg)の DMF(15ml)溶液に K_2CO_3 (1.42g)、2-クロロシクロヘキサノン(0.783ml)を加えて 100°C にて 4 時間加熱攪拌した。室温に冷却後、水を加えて EtOAc で抽出、水、飽和食塩水で洗浄し無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をカラムクロマト(溶出液; EtOAc: CHCl_3 =1:2)で精製後、常法により塩酸塩とし、熱アセトンで洗浄することにより表題化合物(223mg)を無色結晶として得た。

これらの実施例と同様の製造法又は通常の合成法を用いることにより以下の化合物も同様に合成できる。

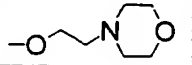

【表 2】



Ex	R ¹	R ²	R ^c	R ^d	R ^e	R ^f
120	cHex	Me		H	H	H
121	cHex	Me	H	H		H
122	cHex	Me	H	H	H	
123	cHex	H	H		H	H
124	cHex	H	H	H		H
125	cHex	Me		H	H	H

Ex	R ¹	R ²	R ^c	R ^d	R ^e	R ^f
126	cHex	Me	H	H	H	
127	cHex	Me	H	H		H
128	cHex	H	H		H	H
129	cHex	H	H	H		H
130	cHex	Me		H	H	H
131	cHex	Me	H	H	H	
132	cHex	H	H		H	H
133	cHex	H	H	H		H
134	cHex	Me		H	H	H
135	cHex	Me	H	H		H
136	cHex	Me	H	H	H	
137	cHex	H	H		H	H
138	cHex	Me	H	H		H
139	neo-Pen	Me		H	H	H
140	neo-Pen	Me	H	H		H
141	neo-Pen	Me	H	H	H	
142	neo-Pen	H	H		H	H
143	neo-Pen	H	H	H		H
144	neo-Pen	Me		H	H	H
145	neo-Pen	Me	H	H		H
146	neo-Pen	Me	H	H	H	
147	neo-Pen	H	H		H	H

Ex	R ¹	R ²	R ^c	R ^d	R ^e	R ^f
148	neo-Pen	H	H	H		H
149	neo-Pen	Me		H	H	H
150	neo-Pen	Me	H	H	H	
151	neo-Pen	H	H		H	H
152	neo-Pen	H	H	H		H
153	neo-Pen	Me		H	H	H
154	neo-Pen	Me	H	H		H
155	neo-Pen	Me	H	H	H	
156	neo-Pen	H	H		H	H
157	neo-Pen	H	H	H		H
158	neo-Pen	Me		H	H	H
159	neo-Pen	Me	H	H	H	
160	neo-Pen	H	H		H	H
161	neo-Pen	H	H	H		H
162	cHept	Me	H		H	H
163	CH ₂ -cPen	Me	H		H	H
164		Me	H		H	H
165		Me	H		H	H
166		Me	H		H	H

Ex	R ¹	R ²	R ^c	R ^d	R ^e	R ^f
269	cHex	Me	H		H	H
270	cHex	Me	H		H	H

(試験法)

本発明化合物の効果は以下の試験法により確認した。

1. mGluR1 結合作用

mGluR1 に作用する化合物の効果を確認する方法として mGluR1 発現細胞を用いた評価系が知られているが、これは細胞を用いるなどの理由から評価系が煩雑であった。

mGluR1 に対する選択的、かつ強力な作用を有する 6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド (WO9944639) のトリチウムラベル体を用いた結合実験という、以下に説明するより簡便な試験方法を用いた。

上記化合物は、mGluR1 α 発現細胞を用いたフォスファチジルイノシトール (PI) 加水分解系 (Nature 383, 89-92, 1996) においてグルタミン酸の反応に対し $IC_{50} = 24$ nM という高い阻害活性を有している。

($[^3H]$ - (6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド) の製法)

結合実験に用いたトリチウムラベル体の合成は 3-メチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸とシクロヘキシルアミンより WO99/44639 に記載の製造例 1 に従って合成した 6-アミノ-N-シクロヘキシル-3-メチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミドを DMF 中、NaH、 $[^3H]$ -ヨウ化メチル (CT_3I) を用いて選択的にアミドの N-メチル化を行うことにより製造した。

特異活性 ; 83 Ci/mmol (Amersham)

(ラット小脳 P2 膜画分の作成)

ラット (Wistar、雄性、9-12 週齢) を断頭し、小脳を摘出した。重量を測定し、7-10 倍量の 0.32 M ショ糖溶液でホモジナイズした。900 x g で 15 分間遠心を行い、上清を別の容器に保管した (氷中)。沈査を 1 回目と同量の 0.32 M ショ糖溶液で再度ホモジ

ナイズし 900 x g で 15 分間遠心を行った。この時得られた上清と先に得られた上清を合わせ 15,000 x g で 20 分間遠心を行った。沈査を 5 mM Tris-HCl, pH 7.4 でホモジナイズし、15,000 x g で 15 分間遠心を行った。この操作をもう一度繰り返した。沈査を 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 でホモジナイズし、15,000 x g で 15 分間遠心を行った。沈査を適量の 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 でホモジナイズし、小分けして -80°C にて保存した。

(結合実験)

結合実験は Thomsen に準じた下記方法で行った。

アッセイバッファーとして 50 mM Tris-HCl, 2.5 mM CaCl_2 , pH 7.4 を用いた。 $[\text{H}]$ -6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド (特異活性; 83 Ci/mmol; Amersham)、試験化合物及び約 0.1 mg のラット小脳 P2 膜画分を全量で 200 μL になるようにテストチューブ又は 96 穴マイクロプレート内に懸濁し、室温 (約 25°C) で 45 分間インキュベーションを行った。インキュベーションの終了は Whatman GF/B filter を用いた濾過法で行った。放射エネルギーは液体シンチレーションカウンターで測定した。飽和実験における K_d 値は 47 nM、 B_{max} は 3.9 pmol/mg protein であった。競合実験には約 20 nM の $[\text{H}]$ -6-アミノ-N-シクロヘキシル-N, 3-ジメチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミドを用い、特異結合は全結合量のうち 10 μM N-シクロヘキシル-6-グリシルアミノ-N-メチルチアゾロ [3, 2-a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド (実施例 41 IC_{50} =20 nM、mGluR1 α 発現細胞を用いた PI 加水分解系) によって置換された部分とした。試験化合物の評価は、特異結合に及ぼす結合阻害率を求めて行った。

蛋白定量は BIO-RAD DC protein assay (BIO-RAD) を用いた。標準物質として牛血清アルブミンを用い行った。

参考文献:

Thomsen-C; Mulvihill-ER; Haldeman-B; Pickering-DS; Hampson-DR; Suzdak-PD, A pharmacological characterization of the mGluR1 alpha subtype of the metabotropic glutamate receptor expressed in a cloned baby hamster kidney cell line., Brain-Res. 1993 Aug 13; 619(1-2): 22-8

上記試験の結果、本発明化合物のうちの活性の強いものでは、mGluR1 に対して、 IC_{50} 値で 10^{-9}M の強い親和性を有することが確認された。

なお、本発明化合物の mGluR1 拮抗作用は、以下の文献に記載の方法に準じて確認した。

- ・ Aronica E., Condorelli D. F., Nicoletti F., Dell'Albani P., Amico C. and Balazs R. (1993) Metabotropic glutamate receptors in cultured cerebellar granule cells: developmental profile. J. Neurochem. 60: 559-565
- ・ Santi M. R., Ikonovic S., Wroblewski J. T. and Grayson D. R. (1994) Temporal and depolarization-induced changes in the absolute amounts of mRNAs encoding metabotropic glutamate receptors in cerebellar granule neurons in vitro. J. Neurochem. 63: 1207-1217
- ・ Aronica E., Dell'Albani P., Condorelli D. F., Nicoletti F., Hack N. and Balazs R. (1993) Mechanisms underlying developmental changes in the expression of metabotropic glutamate receptors in cultured cerebellar granule cells: homologous desensitization and interactive effects involving N-Methyl-D-aspartate receptors. Mol. Pharmacol. 44: 981-989

2. in vivo における脳梗塞抑制作用

(MCA 永久閉塞モデル)

本発明化合物を生理食塩水に溶解し、6 mg/3 ml に調整した。

J. Pharmacol. Exp. Ther. 276, 84-92, 1996 に従い、Fischer-344 系ラットの左 MCA を永久閉塞し、その 5 分後より本発明化合物を、6 mg/3 ml/kg/h の投与量で無麻酔・無拘束下で 24 時間静脈内持続投与した。投与終了後断頭、脳を摘出し、2,3,5-triphenyltetrazolium hydrochloride (TTC) 染色を施し、梗塞体積を測定した。

結果

上記試験の結果 mGluR1 に強力な親和性を有する本発明化合物が、局所虚血による梗塞域を呈する脳梗塞の動物モデルにおいて、脳梗塞体積の縮小が明瞭に確認された。これらのことより、強力な mGluR1 親和性、特に mGluR1 拮抗作用を有する本発明化合物は、脳梗塞、特に脳梗塞の急性期の治療に有用な薬剤であることが確認された。

産業上の利用可能性

本発明によれば、mGluR1 に作用する新規なチアゾロベンゾイミダゾール誘導体

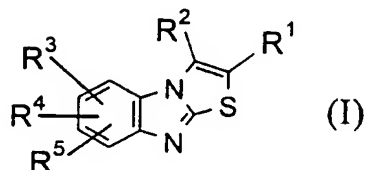
が提供される。

従って、本発明化合物は、mGluR1が関与していると考えられる疾患、好ましくは脳梗塞の予防・治療剤として有用である。

更に本発明化合物（I）の合成に有用な新規な中間体に関する。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示されるチアゾロベンゾイミダゾール誘導体又はその塩



(ここに、式中の記号は以下の意味を表す。

- R^1 : (1) $-A^1-CO-N(R^6)-R^7$ 、
 (2) $-A^1-CO-A^2-R^8$ 、
 (3) $-A^1-CO-A^3-N(R^6)-R^7$ 、
 (4) $-A^1-O-A^2-R^9$ 、
 (5) $-A^1-N(R^6)-R^7$ 、
 (6) $-A^1-N(R^6)-CO-R^7$ 、又は
 (7) $-N(R^{10})-CO-O-R^{11}$ 。

A^1 : 同一又は異なって、結合

又はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキレン基。

A^2 : 同一又は異なって、結合、低級アルキレン又は低級アルケニレン基。

R^6 及び R^7 : 同一又は異なって、水素、 $-N(R^{15})-R^{16}$ 、置換されていてもよい低級アルキル、置換基されていてもよいシクロアルキル、置換基されていてもよく、架橋を有していてもよいヘテロ環。

ただし、 R^6 及び R^7 は隣接する窒素原子と一体となって、置換基を有していてもよく、他にヘテロ原子を有していてもよいヘテロ環を形成していてもよい。

R^{15} 及び R^{16} : 同一又は異なって水素、 $-CO-$ 低級アルキル、 $-CO-$ ハロ低級アルキル、 $-COOR^{14}$ 。

R^8 : 置換基されいてもよく、架橋を有していてもよいシクロアルキル、又は、置換されていてもよく、環中に1又は2の二重結合を有していてもよいシクロアルキルにより置換された低級アルキル若しくは低級アルケニル

A^3 : ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキレン基。

R^9 : 置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール

R^{10} : 水素、又は低級アルキル基。

R^{11} : 低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル

R^2 : 水素、低級アルキル、ハロー低級アルキル、ヒドロキシー低級アルキル、低級アルキル- O -低級アルキル、アミノ-低級アルキル、又は(モノ若しくはジ-低級アルキル-アミノ)-低級アルキル基。

R^3 、 R^4 及び R^5 : 同一又は異なって、水素、ハロ、低級アルキル、ハロー低級アルキル、 N_3 -低級アルキル、ヒドロキシー低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキル- O -、シアノ、 $-COOR^{14}$ 、アシル、ホルミル低級アルキル、アシル- O -、アシル- O -低級アルキル、ニトロ、 $-A^4-N(R^{12})-(R^{13})$ 、 $-SO_3H$ 、又は $-A^5-O-A^4-N(R^{12})-(R^{13})$ 基。

R^{12} 及び R^{13} : 同一又は異なって、水素、 $-CO-$ 低級アルキル- $N(R^{15})-R^{16}$ 、 $-CO-$ ハロー低級アルキル基又は、置換されていてもよい低級アルキル基、または置換されていてもよいヘテロ環基。

ただし、 R^{12} 及び R^{13} は隣接する窒素原子と一体となって、置換基を有していてもよく、他にヘテロ原子を有していてもよいヘテロ環を形成していてもよい。

また、 R^{12} 及び R^{13} が同時に水素のときは、 A^4 は結合以外を示す。

R^{14} : 水素又は低級アルキル基。

A^4 : 結合、又はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキレン基

A^5 : 結合、又は低級アルキレン基)

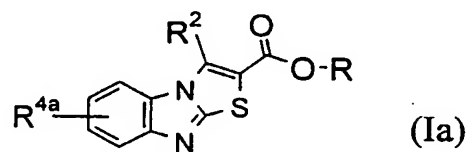
2. R^1 が $-A^1-CO-N(R^6)-R^7$ である請求の範囲 1 記載の化合物又はその塩。

3. 6-[[(2-メトキシエチル) アミノ] メチル] - N -メチル- N -ネオペンチルチアゾロ [3, 2- a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、 N -シクロヘキシル-6-[[(2-メトキシエチル) アミノ] メチル] - N -メチルチアゾロ [3, 2- a] ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、6-[[(3-メトキシプロピル) アミノ] メチル] - N -メチル- N -ネオペンチルチアゾロ [3, 2- a] ベンゾイミ

ダゾール-2-カルボキサミド、N-シクロヘキシル-N-メチル-6-ホルキノメチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、メチル N-〔〔2-〔シクロヘキシル(メチル)カルバモイル〕チアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-6-イル〕メチル〕-N-メチルグリシネート、6-〔〔N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ〕メチル〕-N-メチル-N-ネオペンチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、N-シクロヘキシル-6-〔〔N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ〕メチル〕-N-メチルチアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド、N-(〔2-〔シクロヘキシル(メチル)カルバモイル〕チアゾロ[3, 2-a]ベンゾイミダゾール-6-イル〕メチル)-N-メチルグリシンから選択される化合物又はその塩。

4. 請求の範囲1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

5. 下記一般式(Ia)の化合物又はその塩。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R : 水素、又は低級アルキル。

R² : 水素、又は低級アルキル。

R^{4a} : カルボキシル、ヒドロキシメチル、ホルミル、置換されたシリルオキシメチル。)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02199

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D513/04, A61K31/429, 31/5383, 31/454, 31/4439, 31/435, A61P43/00,
25/28, 9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D513/04, A61K31/429, 31/5383, 31/454, 31/4439, 31/435, A61P43/00,
25/28, 9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX PA	WO, 99/44639, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 10 September, 1999 (10.09.99), Claim 4, page 13, production example 1 & AU, 9926426, A1	1, 2, 4 3, 5
X A	JP, 3-77881, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 03 April, 1991 (03.04.91), page 7, lower left column to page 8, upper left column; page 9, lower left column, compound 12 (Family: none)	1, 2, 4 3, 5
A	WO, 98/6724, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 19 February, 1998 (19.02.98) & AU, 3783497, A	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 May, 2000 (10.05.00)

Date of mailing of the international search report
23 May, 2000 (23.05.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D513/04, A61K31/429, 31/5383, 31/454, 31/4439, 31/435, A61P43/00, 25/28, 9/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D513/04, A61K31/429, 31/5383, 31/454, 31/4439, 31/435, A61P43/00, 25/28, 9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PA	WO, 99/44639, A1 (山之内製薬株式会社), 10. 9月. 1999 (10. 09. 99), 請求の範囲4、第13頁製造例1参照, &AU, 9926426, A1	1, 2, 4 3, 5
X A	JP, 3-77881, A (吉富製薬株式会社), 3. 4月. 1991 (03. 04. 91), 第7頁左下欄~第8頁左上欄、第9頁左下欄の化合物12参照, (ファミリーなし)	1, 2, 4 3, 5
A	WO, 98/6724, A1 (山之内製薬株式会社), 19. 2月. 1998 (19. 02. 98) &AU, 3783497, A	1-5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 05. 00

国際調査報告の発送日

23.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷尾 忍

ニ

印

57

4P

9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3492